Accidente medicamentoase

EDITURA MEDICALĂ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
DIRECȚIA FARMACEUTICĂ ȘI A APARATURII MEDICALE

Accidente medicamentoase

Conf. GH. PANAITESCU
Doctor în medicină

EMIL A. POPESCU
Doctor în medicină

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI — 1969

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Implicaţiile rezultate din administrarea substanţelor medicamentoase în diferite stări patologice au constituit, în special în perioada ultimelor decenii, o importantă preocupare atît pentru clinicieni, cît şi pentru farmacologi, reieşită din numeroasele şi variatele efecte secundare induse de modul de administrare, de doza zilnică, de cantitatea totală pe cură şi, în mod particular, de tipul şi gradul reactivităţii individuale. Adoptarea a numeroase structuri farmacoterapeutice pentru practica clinică a creat necesitatea aplicării unor teste de control complexe, dar eficiente, în special prin metodele simplu sau dublu-orb, deşi nici acestea nu par suficient validate. Este un fapt în genere cunoscut că substanţe de tip placebo *induc, la tineri sănătoşi, manifestări variate, adesea de tip vegetativ sub formă de tremurături la nivelul extremităţilor, transpiraţii, nelinişte sau chiar modificări ale tensiunii arteriale. Toate acestea reflectă gradul intervenţiei neuropsihice în efectele principale şi secundare ale unei substanţe cu o acţiune farmacodinamică, cu atît mai mult, cu cît acestea sînt posibile după administrarea unor soluţii inerte, lipsite de orice proprietate farmacodinamică.*

Numeroase preparate medicamentoase au beneficiat, pentru valorificarea lor terapeutică, de proba timpului, care a selectat şi ierarhizat principii şi metode terapeutice, pe cît posibil individualizate şi adaptate unui proces patologic. Studii farmacologice realizate în experiment pe animal nu au putut fi reproduse la om şi acest fapt a condus la revizuirea unei concepţii generale asupra posibilităţii controlului efectelor secundare nedorite.

Prospectul unui preparat reprezintă, fără îndoială, o preţioasă sursă de informare în legătură cu criteriile care stau la baza utilizării acestuia, dar, totodată, nu poate să cuprindă, întotdeauna, suficiente date pentru ca preparatul să fie apreciat în legătură cu capacitatea de reacţie a organismului uman, pentru o anumită structură chimică folosită şi pentru o anumită doză administrată.

Practica clinică şi numeroase date de observaţie, rezultate din experimentul pe animal şi pe om, impun cu acuitate prezentarea efectelor secundare şi a contraindicaţiilor, care trebuie reliefate în mod deosebit şi prezentate adecvat, într-o relaţie directă cu aspectele privind efica-

Scanned with OKEN Scanner

citatea preparatului. Cunoașterea riscurilor într-o măsură cel puțin egală cu cea a utilității medicamentelor noi aduce o notă de siguranță în mînuirea diverselor preparate și conferă medicului posibilitatea unei terapii complexe și diferențiate.

Volumul mereu crescînd al preparatelor medicamentoase oferite corpului medical pentru o „terapie complexă" a contribuit, în mod major, la adoptarea unor principii privitoare la sinergisme și antagonisme între medicamente și a deschis orizonturi noi de înțelegere a varietății tipurilor de manifestare clinică și biologică, încadrate ca efecte secundare ale medicamentelor.

Incontestabil, noile preparate medicamentoase justifică tendința către o rezolvare promptă și eficientă a numeroase tulburări, creînd posibilități pentru un tratament etiologic, patogenic sau, eventual, simptomatic. Nu este mai puțin adevărat că permanenta creștere a numărului de preparate medicamentoase a modificat cel puțin evoluția unor entități cu un cadru bine definit.

În principiu, orice substanță medicamentoasă administrată este supusă în organism unui proces de metabolizare, care conferă acesteia posibilitatea unor modalități de acțiune diferite față de cele constatate in vitro. În acest sens, lecția Talidomidei nu poate fi uitată.

Structura farmacoterapeutică a diferitelor substanțe acționează, fără îndoială, la nivel molecular sau submolecular și, din acest punct de vedere, cunoștințele actuale sînt insuficiente sau controversate. Cu destul de puține excepții, posibilitățile actuale de a urmări stadialitatea transformării metabolice a unei substanțe administrate sînt destul de limitate. De cele mai multe ori, medicul apreciază efectul major prin numai cîteva aspecte de ordin general, legate de răspunsul organismului la drogul folosit. Poate că în acest context trebuie înțeleasă durata scurtă de viață a unor substanțe medicamentoase, care au fost înlocuite cu preparate ce schimbă chiar orientarea terapeutică inițial adoptată.

Evaluarea eficacității unui preparat medicamentos constituie rezultatul unui proces de lungă durată, la care participă atît observația clinică, cît și rezultatele obținute în laborator, care conferă criterii complexe de înțelegere a ceea ce este primar și secundar în acțiunea unei substanțe medicamentoase, a ceea ce este util sau nedorit între efectele acestuia.

Lucrarea de față încearcă să completeze cunoștințele privitoare la efectele secundare nedorite ale medicamentelor și să contribuie, pe această cale, la stabilirea criteriilor complexe de prescriere și administrare a unor substanțe medicamentoase, fiind concepută în spiritul experienței clinice și al rezultatelor obținute în laborator în ceea ce privește acțiunea farmacodinamică a unor preparate; datele prezentate facilitează diferențierea dintre efectul farmacodinamic terapeutic și efectele secundare nedorite care pot contribui, uneori, la apariția unor tulburări grave.

Structurarea materialului urmează, în genere, criteriile impuse de uzul și abuzul de medicamente, de răspunsul organismului la tipul preparatului administrat, de reacțiile individuale și tulburările posibile in-

Scanned with OKEN Scanner

duse în condiţii speciale de unele substanţe. Diferenţierea manifestărilor clinice pe grupuri de semne şi simptome a reieşit din necesitatea clinică a sesizării prompte a unei modificări clinice minore, care poate să preceadă apariţia unor tulburări severe.

Integrarea accidentelor medicamentoase în ansamblul noţiunilor de practică clinică este astăzi, poate, mai importantă ca oricînd. Nu pare lipsită de interes menţiunea referitoare la prevalenţa unui efect secundar faţă de acţiunea terapeutică majoră a unei substanţe medicamentoase.

Există numeroase preparate medicamentoase eficace terapeutic, susceptibile a fi utilizate ca automedicaţie, cum sînt antinevralgicele, laxativele, fortifiantele, medicaţia psihotropă etc., care nu sînt lipsite de efecte secundare importante, în funcţie de doza folosită, de modul de administrare şi de momentul aplicării lor. Variabilitatea răspunsului la o substanţă administrată în scop terapeutic este în funcţie de un complex de factori, în cadrul cărora locul principal îl ocupă reacţia organismului faţă de o substanţă străină. Modalităţile de diferenţiere a efectelor secundare în raport cu gravitatea lor reprezintă o constatare a momentului imediat următor administrării preparatului. În general, manifestările imediate au un caracter hiperergic, evoluează zgomotos, dar durata este scurtă şi fără urmări. Manifestările tardive sînt în general severe, cu evoluţie gravă şi urmate de manifestări la distanţă.

Selecţionarea şi ierarhizarea accidentelor medicamentoase impun un control permanent şi metodic al evoluţiei efectului farmacodinamic şi limitează, prin aceasta, posibilitatea acordării unui credit integral oricărei substanţe folosite în terapia curentă. În acest sens, lucrarea prezintă, într-o manieră diferenţiată, efectele secundare ale unor preparate medicamentoase, în funcţie de numeroase criterii de ordin clinic şi farmacodinamic.

Au fost expuse principalele grupe de preparate medicamentoase, fără a se intenţiona o prezentare integrală, urmînd ca grupul medicamentelor folosite în patologia aparatului respirator, al celei analgetice şi antipiretice etc. să constituie obiectul unei preocupări viitoare.

În lucrare sînt prezentate şi unele preparate medicamentoase (notate cu asterisc), care nu figurează în Nomenclatorul de medicamente aprobat de Ministerul Sănătăţii pe anul 1970, dar care au constituit obiect de studiu clinic şi care au fost apreciate pentru a fi prezentate, datorită efectelor lor secundare importante.

Lucrarea de faţă încearcă să răspundă unei cerinţe de practică clinică şi tinde să participe la efortul general în vederea asigurării unei medicaţii individualizate, lipsită de efecte nocive, care să acţioneze predominant în direcţia promovării unei terapii ştiinţifice, corespunzătoare nivelului ştiinţei medicale contemporane.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

	Pag.
Accidente ale medicaţiei antiinfecţioase	12
Antibiotice	12
Penicilina	15
Streptomicina	22
Tetraciclinele	27
Cloramfenicolul	36
Grupa eritromicinei	41
Rifamicinele	43
Kanamicina	45
Neomicina	48
Bacitracina	51
Polimixinele	53
Gentamicina	55
Grupa cefalosporinelor	57
Colimicina	58
Stafilomicina	59
Aminosidina	60
Movobiocina	60
Piostacina	62
Ristocetina	62
Tirotricina	64
Vancomicina	65
Paromomicina	66
Framicetina	67
Albomicina	67
Ecmolina	67
Lincomicina	68

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Sulfamide 68
Antimicotice 77
Griseofulvina 77
Nistatina 80
Amfotericina B. 81
Derivaţi de nitrofuran 84
Antituberculoase 88
Hidrazida acidului izonicotinic 88
Acidul paraaminosalicilic 99
Viomicina 104
Etionamida 105
Pirazinamida 108
Cicloserina 109

Accidente ale medicaţiei cardiovasculare 112
Antihipertensive 112
Alcaloizi din Rauwolfia serpentina 112
Hidrazinoftalazinele 116
Guanetidina 119
Derivaţi dihidrogenaţi ai alcaloizilor din secara cornută 122
α—Metildopa 123
Alcaloizi din veratrum 126
Ganglioplegice 129
Tonicardiace 131
Antiaritmice 144
Procainamida 144
Chinidina 149
Blocante ale receptorilor β—adrenergici 153
Ajmalina 157
Sparteina 158
Coronarodilatatoare 159
Derivaţi de teofilină 159
Nitriţi 162
Inhibitori ai monoaminooxidazei 164
Dipiridamolul 168
Derivaţi de cromonă 169
Prenilamina 170
Vasodilatatoare 172
Tolazolina 172
Histamina 175

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Butilsimpatolul 176
Derivaţii acidului adenozinfosforic 177
Derivaţii acidului nicotinic 179
Kalikreina 180

Accidente ale medicaţiei diuretice 182
Diuretice mercuriale 182
Derivaţii tiazidici 186
Spironolactona 191
Diuretice acidifiante 194
Diuretice xantice 197
Furosemidul 199
Triaminopteridina 200
Inhibitori ai anhidrazei carbonice 201
Accidente ale terapiei cu corticoizi şi ACTH 205
Glucocorticoizi 205
ACTH 221

Accidente ale medicaţiei în patologia digestivă 225
Antiacide 225
Bicarbonatul de sodiu 225
Compuşii de magneziu 227
Sărurile insolubile de calciu 229
Sărurile insolubile de bismut 231
Compuşi de aluminiu 232
Substanţe amare 234
Medicaţia substitutivă 235
Acidul clorhidric 235
Sărurile biliare 236
Antispastice 237
Atropina 237
Butilscopolamina 243
Derivaţii de telină 244
Papaverina 246
Purgative 248
Purgative osmotice 248
Purgative care produc iritaţia mucoasei intestinale 251
Fenolftaleina 251
Uleiul de ricin 253
Sulful 254

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Clorura mercuroasă 255
Lubrefiante 256
Purgative antrachinonice 258

Accidente ale medicaţiei în patologia sîngelui 261
Substanţe care acţionează asupra procesului de coagulare 261
Coagulante 262
Coagulante care acţionează prin creşterea tromboplastinei . . . 262
Coagulante care acţionează prin creşterea cantităţii de trombină . 264
Coagulante care acţionează prin creşterea cantităţii de fibrină . . 267
Principii generale de utilizare terapeutică a coagulantelor . . 268
Anticoagulante 268
Heparina 269
Derivaţii cumarinici 273
Terapia marţială 277

Accidente provocate de anestezicele locale 283
Procaina 284
Lidocaina 291

Accidente ale medicaţiei imunosupresive 293
Accidente ale medicaţiei antihistaminice 313
Index

ACCIDENTE ALE MEDICAȚIEI ANTIINFECȚIOASE

ANTIBIOTICE

O dată cu introducerea în terapeutică a penicilinei, s-a deschis o nouă etapă, calitativ superioară tuturor celorlalte, inclusiv chimioterapiei, în tratamentul bolilor infecțioase.

Dacă la începutul erei antibioticelor, cînd se folosea aproape în exclusivitate penicilina, se considera că antibioticele sînt lipsite de efecte secundare nocive pentru organismul-gazdă, pe măsura apariției de noi substanțe cu acțiune antimicrobiană, punctul de vedere s-a schimbat.

Mărirea dozelor, apărută ca o necesitate în lupta împotriva apariției de tulpini microbiene rezistente, pe de o parte, și prelungirea duratei tratamentului, pe de altă parte, au evidențiat o serie de efecte secundare nedorite ale antibioticelor, dintre cele mai diferite.

În plus, folosirea antibioticelor în calitate de conservant la multe produse biologice, ca și pentru stimularea creșterii animalelor, a lărgit și mai mult sfera indicațiilor acestor valoroși factori terapeutici în zootehnie, medicina veterinară, industria alimentară etc.

Pe lîngă avantajul imens pe care l-au oferit omenirii antibioticele, extinderea utilizării lor și în alte domenii decît cel strict medical, ca și folosirea lor fără suficient discernămînt în diferite stări patologice au dus la limitarea importantă a utilizării și eficacității lor.

Descoperirea a numeroase antibiotice cu spectru larg de acțiune sau, din contră, cu adresabilitate strictă (bacilul Koch, stafilococ, piocianic etc.) a dus la creșterea cerințelor, astăzi ajungîndu-se ca antibioticele să constituie clasa de medicamente cu cea mai largă utilizare terapeutică. În era antibiotică sînt greu de găsit persoane care să nu fi primit unul sau mai multe antibiotice în ultimii 15—20 de ani.

Efectele secundare nedorite produse de antibiotice sînt legate de acțiunea iritantă locală sau de acțiunea asupra diferitelor organe sau sisteme.

Astfel, *acțiunea iritantă locală* (exercitată asupra mucoasei gastrointestinale în cazul administrării orale, asupra endovenei, mușchiului striat sau asupra diferitelor seroase în cazul administrării parenterale)

Scanned with OKEN Scanner

poate fi atît de intensă, încît să limiteze utilizarea unui antibiotic numai la o singură cale de administrare, fapt care constituie, deseori un serios inconvenient. Iritaţia digestivă pe care o pot exercita antibioticele administrate pe cale orală poate fi datorită unei anumite structuri chimice sau lipsei de resorbţie digestivă a substanţei, cu realizarea unor concentraţii mari intestinale, care devin foarte iritante pentru mucoasa intestinală.

Toxicitatea generală mare sau foarte mare a unor antibiotice a limitat în măsură considerabilă utilizarea terapeutică a acestora, indicaţiile restrîngîndu-se, în ciuda activităţii antimicrobiene crescute şi a spectrului lor de acţiune, la administrarea locală. Dar şi în acest caz valoarea lor este şi mai mult limitată de faptul că nu toate antibioticele sînt active în prezenţa produşilor patologici proveniţi din distrugerea tisulară, a puroiului etc. Pe de altă parte, utilizarea locală a antibioticelor a sporit foarte mult numărul accidentelor alergice, care, uneori, pot fi de gravitate mare (şoc anafilactic, uneori letal, fotosensibilizarea, dermatita exfoliativă etc.). Din aceste motive, tendinţa actuală este de a se contraindica administrarea pe cale externă (pe tegumente, mucoase, în aerosoli) a antibioticelor. În plus, această cale, pe lîngă imposibilitatea realizării unor concentraţii locale active antimicrobiene şi a resorbţiei locale minime, are dezavantajul creării de tulpini rezistente de germeni.

Este probabil că în producerea procentului mare de sensibilizări prin administrarea externă a antibioticelor un rol important revine contactelor repetate cu cantităţi mici, infime chiar, de antibiotice din carnea provenită de la animalele tratate (în scop nutritiv sau terapeutic) sau din diferitele produse biologice în care antibioticele se adaugă în calitate de conservant.

Manifestările alergice constatate la majoritatea antibioticelor, independent de calea de administrare a acestora, ridică o problemă importantă, cel puţin sub aspect teoretic. Este vorba de frecvenţa variabilă cu care sînt întîlnite aceste accidente terapeutice, diferită de la un autor la altul, fiind cuprinse între 1 şi 50—60%. Ipoteza emisă recent, care consideră că între apariţia accidentelor de hipersensibilizare şi condiţiile de mediu geografic (latitudine, longitudine, temperatură, umiditate, curenţi de aer etc.) există o strînsă legătură, a început să fie însuşită de tot mai mulţi cercetători. Studierea frecvenţei manifestărilor alergice postantibioterapice a scos în evidenţă diferenţe semnificative între ţările nordice şi cele situate la latitudine mai scăzută. Cercetările care se efectuează în acest domeniu vor aduce, desigur, unele date importante, cu aplicabilitate practică.

Manifestări de dismicrobism au fost constatate la multe dintre antibioticele care se administrează pe cale orală.

Distrugerea unor germeni din tubul digestiv duce la dezechilibru microbian intestinal, situaţie în care se produce exacerbarea virulenţei anumitor microbi. Astfel, stafilococul este germenul care, în aceste condiţii, îşi creşte patogenitatea foarte repede şi declanşează un tablou clinic de enterocolită cu gravitate extremă. Acest accident este posibil

Scanned with OKEN Scanner

în toate cazurile în care se folosesc, pe cale orală, antibiotice al căror spectru de acțiune nu interesează stafilococul.

Exacerbarea florei fungice digestive sub influența tratamentului antibiotic *per os* este frecvent întîlnită în cazul administrării antibioticelor cu spectru larg. Întrucît, de cele mai multe ori, evoluția micozelor postantibioterapice, dintre care candidozele sînt cele mai frecvente, se face descendent, tratarea corectă a manifestărilor buco-faringiene poate evita diseminarea la segmentele distale ale tubului digestiv ; acestea din urmă au o gravitate mult mai mare și răspund mai greu la tratament decît localizările superioare (stomatita sau esofagita, de exemplu).

Merită semnalat faptul că în ultimul timp sînt citate tot mai des disbacterioze de tip candidozic după tratament cu penicilină pe cale generală, aspecte patologice necunoscute pînă de curînd.

Manifestările nefrotoxice sînt întîlnite la circa 1/3 din antibioticele folosite curent în terapeutică, caracterizate mai ales prin modificări bioumorale ; manifestările clinice (subiective sau obiective) apar la interval diferit de la apariția tulburărilor urinare și umorale. De aceea se impune, în cazul folosirii antibioticelor cu adresabilitate renală, urmărirea periodică a constantelor urinare și umorale, pentru a sesiza atingerea renală însă de la început și a se lua măsurile necesare.

Mecanismul accidentelor renale produse de antibiotice este complex. Unele au acțiune asupra glomerulului, care se traduce prin creșterea filtrării glomerulare a proteinelor ce trec în mod normal prin filtrul glomerular (cele cu greutate moleculară sub 60 000) sau prin trecerea în urina definitivă a proteinelor cu greutate moleculară mare. Alte antibiotice își exercită acțiunea asupra tubilor, ceea ce face ca elemente fiziologice filtrate glomerular să nu mai poată fi resorbite tubular (proteine, aminoacizi, fosfați, glucoză).

Se pare că concentrarea urinară mare a antibioticului (putîndu-se realiza concentrații urinare de 10—30—50 ori mai mari decît cele sanguine) reprezintă o condiție esențială în producerea efectelor toxice renale. De asemenea, și structura chimică a antibioticului are un rol important în producerea acestor accidente. Cele mai frecvente și mai grave tulburări renale le produc antibioticele cu structură oligozaharidică : streptomicina, kanamicina, viomicina, neomicina, gentamicina, paromomicina și cele cu structură polipeptidică : bacitracina, polimixinele, tirotricina, cînd sînt administrate pe cale generală.

De asemenea, merită reținută particularitatea că efectele toxice renale apar cu frecvență mult mai mare la bolnavii care au primit în prealabil antibiotice cu adresabilitate renală și la cei care primesc concomitent mai multe antibiotice cu acest efect.

Tulburările neurologice cele mai des întîlnite în practica medicală privesc nervul acustic-vestibular.

Interesarea funcțiilor acustice, vestibulare sau a ambelor, în timpul sau în urma tratamentului antibiotic, poate fi atît de importantă, încît să producă adevărate infirmități. Dacă deficitul funcțional vestibular poate fi compensat parțial cu ajutorul analizorului vizual, surditatea constituie un accident terapeutic grav, practic imposibil de compensat sau de

Scanned with OKEN Scanner

protezat, deseori mai grav decît afecțiunea pentru care s-a administrat antibioticul.

S-a constatat un paralelism între acțiunea nefrotoxică și ototoxică a antibioticelor, structurile polipeptidice și oligozaharidice fiind responsabile atît de toxicitatea renală, cît și de cea acustico-vestibulară a antibioticelor.

Întrucît încercările de reducere a ototoxicității antibioticelor au rămas infructuoase, cercetarea periodică a funcțiilor acustice și vestibulare se impune cu necesitate, în vederea sesizării apariției lor și pentru luarea măsurilor necesare.

Ca și în cazul accidentelor toxice, tulburările acustice-vestibulare sînt mai frecvente la bolnavii cărora li s-au instituit tratamente cu antibiotice cu potențial ototoxic și la cei la care se administrează în cure repetate același antibiotic cu acțiune asupra aparatului acustic-vestibular.

Manifestările hematologice sînt mai rar întîlnite decît celelalte efecte secundare nedorite, însă, uneori, sînt de gravitate extremă. Dintre acestea, leucopenia este cea mai importantă, deoarece, nerecunoscută și neluate măsuri la timp, poate evolua pînă la agranulocitoză, accident greu de tratat. Ea se produce după administrarea de cloramfenicol și de ristocetină ; de altfel, din acest motiv, aceste antibiotice sînt tot mai puțin utilizate. În legătură cu acest aspect, este necesară limitarea folosirii cloramfenicolului la cele cîteva situații în care este absolut necesar (febra tifoidă, infecțiile cu *Haemophilus pertusis*, unele infecții urinare cu germeni sensibili numai la acest antibiotic) ; de asemenea, este necesară o propagandă în vederea limitării — interzicerii — administrării de rutină a cloramfenicolului în afecțiunile respiratorii intercurente, în bronhopneumopatiile cronice, în toxiinfecțiile alimentare sau în infecțiile urinare.

Accidente de tip hemolitic sînt rar întîlnite, însă, cînd apar, au gravitate extremă. Novobiocina produce hemoliză masivă la sugarii ai căror mame primesc acest antibiotic în perioada de alăptare. De aceea se va contraindica formal novobiocina la femeile care alăptează. Accidentele hemolitice au constituit factorul cel mai important care a limitat folosirea tirotricinei exclusiv în administrare locală, hemoliza produsă de acest antibiotic fiind dincolo de resursele terapeutice actuale.

PENICILINA

Descoperirea penicilinei a constituit punctul de plecare al cercetărilor care au avut ca rezultat obținerea de noi antibiotice și a unor derivați de penicilină care să fie activi pe cale orală și rezistenți la penicilinază. Creșterea importantă a numărului substanțelor cu acțiune antimicrobiană care derivă de la penicilină a făcut ca astăzi să se vorbească despre grupa penicilinelor, iar penicilina — singurul antibiotic altădată — a rămas unul dintre reprezentanții acestei grupe.

Scanned with OKEN Scanner

Cu tot numărul mare de antibiotice obținute pe cale naturală, semisintetică sau sintetică, penicilinele constituie încă antibioticele cu cea mai mare utilizare. La aceasta a contribuit, pe lîngă spectrul de acțiune, faptul că efectele lor secundare nedorite sînt minime și, în cea mai mare parte, pot fi prevenite sau reduse în intensitate prin măsuri relativ simple. Față de numărul considerabil de tratamente cu penicilină, accidentele terapeutice produse de acest antibiotic sînt, atît ca frecvență, cît și ca intensitate, cu mult inferioare celorlalte antibiotice. O privire sumară asupra acțiunii penicilinei evidențiază lipsa toxicității sale : doze de 100 000 000 u./24 de ore nu produc manifestări toxice (100 000 000 u. penicilină potasică aduc 5,5 g potasiu !), cu toate că reactivitatea și starea generală a organismului care necesită aceste doze sînt precare. Față de dozele curente zilnice (1,6—3,2 mil. u.), aceste doze enorme care se pot administra timp de mai multe zile reprezintă o creștere de 50—80 de ori. Aceste date nu pot fi extrapolate la alte antibiotice, deoarece ar însemna ca, de exemplu, streptomicina și kanamicina să poată fi administrate timp de mai multe zile în doză de 80 g/zi, iar cloramfenicolul și tetraciclinele în doze de 200—300 g/zi !

Dezavantajul major al penicilinei este legat de administrarea sa parenterală, care necesită, pentru menținerea concentrațiilor sanguine active, administrarea la interval de 4—6 ore, ceea ce face ca tratamentele cu acest valoros antibiotic să nu se poată efectua decît în spital.

Acțiunea iritantă locală a penicilinei, minimă *per se*, este mult crescută prin administrarea repetată, la intervale scurte, iritația mecanică și chimică produsă de cantitatea mare de solvent și de concentrația soluțiilor trecînd pe prim plan.

Manifestările alergice sînt frecvente ca valoare absolută, însă față de numărul mare de tratamente cu penicilină sînt destul de reduse. Totuși, întrucît uneori sînt de gravitate mare, ele trebuie să rețină atenția, în vederea evitării sau a reducerii intensității lor, în cazul în care s-au declanșat.

Iritația locală. Penicilinele sînt, în general, iritante pentru țesuturi, în ordine crescîndă fiind interesate : musculatura striată, endovena, meningele.

Acțiunea iritantă a penicilinelor *asupra țesutului muscular* se traduce, în cazul administrării i.m. a antibioticului, prin dureri locale. Acestea țin atît de solvent (2—4 ml soluție clorurosodică izotonică pentru fiecare doză), cît și de administrarea repetată în aceeași masă musculară — de regulă fesieră — și de felul sării penicilinei. În general, sarea sodică este mai puțin iritantă, deci mai puțin dureroasă, decît sarea potasică folosită în mod curent. Această acțiune iritantă se poate exercita și asupra terminațiunilor nervoase periferice, producînd leziuni ale filetelor nervoase din regiunea unde se injectează penicilinele ; expresia clinică a acestei acțiuni iritante este apariția de parestezii sau anestezie a regiunii respective.

Acțiunea iritantă *asupra endovenei* se poate traduce, în cazul administrării dozelor mari de penicilină și a concentrațiilor mari, prin tromboflebite, care, chiar dacă nu au o gravitate deosebită, necesită

Scanned with OKEN Scanner

un timp de 7—14 zile pînă la vindecare, timp în care trebuie folosită altă venă.

Acțiunea iritantă *asupra meningelor* se manifestă, în cazul administrării intrarahidiene a antibioticului, prin semne de iritație meningiană : fotofobie, cefalee, vărsături, dureri în musculatura cefei sau chiar redoare a cefei.

Aceste acțiuni iritante locale ale penicilinelor nu sînt atît de importante încît să necesite întreruperea tratamentului. Ele diminuă sau dispar spontan, fără să influențeze conducerea ulterioară a tratamentului antibiotic.

Reacțiile alergice. Reprezintă accidentele cele mai frecvente constatate în timpul tratamentului cu penicilină. Față de larga utilizare a acestui antibiotic — care reprezintă încă mai mult de jumătate din antibioticele utilizate —, aceste efecte secundare nedorite sînt destul de rare și numai uneori impun întreruperea tratamentului. Acțiunea sensibilizantă se poate traduce prin :

a) *Manifestări generale:*

— *ascensiune termică,* care poate apărea ca singură manifestare de sensibilizare sau însoțind alte manifestări ; temperatura nu depășește în general 39° ;

— *șoc anafilactic,* care poate fi fatal în cîteva secunde. El apare după 10—30 de minute de la injectare și se caracterizează prin palpitații, dispnee, dureri toracice sau abdominale, anxietate progresivă, însoțită de stare de rău general, transpirații reci, congestie conjunctivală, cianoză, care se intensifică progresiv. Cînd evoluția acestor manifestări este gravă, se produce șoc, colaps și se instalează coma care, în general, este ireversibilă ;

— *edem palpebral și angioneurotic,* care, de cele mai multe ori, poate fi pus în legătură cu tratamentul penicilinic ; este de mică importanță, dispărînd spontan ; *edemul glotic* poate produce însă moartea prin asfixie.

b) *Manifestările cutanate* constituie cel mai frecvent tip de reacții alergice la penicilină ; importanța și gravitatea lor sînt diferite, mergînd de la *erupții cutanate ușoare,* trecătoare, pînă la *dermatita exfoliativă* acută, care poate fi mortală. Mai frecvent se întîlnește *urticaria,* care apare după 7 zile (la persoanele sensibilizate) pînă la 21 de zile (la persoanele indemne) de la începerea tratamentului, manifestată sub formă de erupție urticariană, pruriginoasă ; uneori este însoțită de ascensiune termică, adenopatii generalizate, poliartralgii, edem al mucoasei bucofaringiene. În acest din urmă caz, tabloul clinic complex amintește de boala serului, de unde și denumirea „boala serului după penicilină". În mod obișnuit, tabloul clinic retrocedează complet, în 3—15 zile ; rareori însă urticaria poate persista și pot apărea factorul LE și celule lupice în sîngele bolnavului respectiv. În acest sens trebuie reținut faptul că mulți bolnavi cu colagenoze (periarterită nodoasă, lupus eritematos diseminat) au în antecedente acest tip de accident la penicilinoterapie.

Scanned with OKEN Scanner

Acordarea unui credit prea mare corelației penicilină-colagenoze și interpretarea creșterii frecvenței colagenozelor prin numărul mare de tratamente cu penicilină considerăm că este nejustificată, atît timp cît cazurile de acest fel sînt rare și nu au valoare statistică.

Alte manifestări cutanate întîlnite în timpul tratamentului cu penicilină sînt : de tip *eritem* (exsudativ, scarlatiniform, morbiliform), de tip *dermatită* (exsudativă, buloasă, de contact), *purpură generalizată* sau *fotosensibilizare*. În general, manifestările cutanate dispar complet la un timp variabil de la încetarea tratamentului cu penicilină.

c) *Manifestări respiratorii* (*coriza spasmodică, accese bronșiolospastice* de durată variabilă), putînd duce la declanșarea de *accese de astm bronșic*, mai ales cînd spasmul musculaturii bronhiolice este însoțit și de edem al mucoasei bronhiolice.

d) *Manifestări cardiovasculare: angeite* și *trombangeite* alergice, localizate sau generalizate, *miocardite* difuze, periarterită nodoasă.

e) *Manifestări digestive: grețuri, vărsături, diaree,* produse prin apariția leziunilor urticariene pe mucoasa tractului digestiv. S-au citat și *hemoragii digestive* produse prin procese exulcerative.

f) *Manifestări din partea mucoaselor:* buco-faringiană, linguală, vaginală, anorectală, caracterizate prin leziuni eritematoase, papuloase sau ulceronecrotice, cu simptomatologie proprie fiecărei localizări.

Accidentele alergice produse de penicilină se datoresc capacității mari sensibilizante a penicilinei. Faptul că acestea pot apărea în timpul sau după tratamentul cu oricare penicilină (naturală, semisintetică, sintetică), cel mai frecvent după penicilina G, poate și din cauză că este cea mai larg utilizată, sugerează că acest efect secundar nedorit este legat de întreaga structură a penicilinei (acidul penicilanic și radicalii laterali substituiți), care este responsabilă de această acțiune. Penicilina O — derivat natural, care se deosebește de penicilina G prin aceea că în locul radicalului benzil are mercaptoalil — este lipsită de efectul sensibilizant, însă nu a intrat în utilizarea terapeutică.

Apariția accidentelor alergice produse de penicilină este în funcție de o serie de factori, dintre care cei mai importanți sînt :

— calea de administrare : cu cît aceasta oferă un contact mai întins, cu atît riscul apariției manifestărilor alergice este mai mare. În ordine urmează : calea respiratorie (aerosoli), calea cutanată și calea mucoaselor; calea parenterală este cea mai puțin sensibilizantă, urmată de calea orală ;

— terenul alergic, care crește mult riscul apariției accidentelor alergice ;

— preexistența unor micoze : microsporii, eritrasmă ;

— dozele și durata administrării : la doze mari și durată lungă a tratamentului, frecvența acestor accidente crește ;

— repetarea tratamentului cu penicilină duce la creșterea riscului apariției reacțiilor alergice și la agravarea tabloului clinic.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţia de exacerbare Jarisch-Herxheimer, numită şi şocul terapeutic, cu toate că este relativ frecventă, numai rareori pune în pericol viaţa bolnavului. Ea apare la începutul tratamentului antiluetic cu penicilină, şi anume imediat după primele doze de antibiotic administrate. Manifestările clinice sînt de două feluri : unele de ordin general, iar altele în funcţie de manifestările bolii de bază şi de stadiul evolutiv al acesteia.

a) *Manifestările generale* apar la cîteva ore de la administrare şi constau în: *frisoane, ascensiune termică (39—40°), dureri musculare şi alterarea stării generale.* Durata acestor simptome şi semne este de la o zi la cîteva zile, după care diminuează treptat şi apoi dispar. Apariţia acestor manifestări este atît de caracteristică (atunci cînd sînt prezente), încît au determinat pe unii autori să considere ca revelatoare de o infecţie luetică apariţia frisoanelor şi a ascensiunii termice în cursul — dar mai ales la începutul — tratamentului cu penicilină al gonoreei.

b) *Manifestările particulare* stadiului evolutiv sau ale formei clinice a luesului pot apărea o dată cu cele precedente sau la scurt interval după acestea. Astfel :

— în luesul precoce, în cazul în care nu au apărut încă *rozeolele cutaneomucoase,* acestea pot surveni exploziv, iar dacă sînt prezente se intensifică ;

— în luesul tardiv pot apărea exacerbări ale semnelor şi simptomelor prezentate pînă atunci de bolnav ;

— în localizările cardiovasculare se poate produce *ruperea anevrismelor,* în special aortice, *procese tromboembolice,* în special coronariene sau cerebrale ;

— în formele nervoase ale luesului, reacţia de exacerbare se poate manifesta prin *stări maniaco-depresive, stări confuzionale, psihoze, exacerbarea durerilor fulgurante* şi chiar *accese convulsive ;*

— la gravide pot apărea *contracţii uterine* puternice, *metroragii* sau chiar *avorturi.*

Mecanismul de producere a reacţiei de exacerbare nu este pe deplin elucidat. Interpretarea ca manifestări ale bacteriolizei masive a treponemelor sub influenţa primelor doze — care, în general, sînt mai mari decît cele de întreţinere — de penicilină, cu eliberarea în circulaţie a proteinelor din paraziţi, este, în general, acceptată, însă nu suficientă. Faptul că şocul terapeutic poate apărea şi după doze mici sau chiar infime de penicilină (500—1 000 u.), ca şi imposibilitatea prevenirii acestuia în cazul începerii tratamentului cu doze mici, constituie argumentul care pledează împotriva punctului de vedere unanim admis.

În ultimul timp, s-au descris cazuri de *candidoze* şi după administrarea de penicilină, care se aseamănă, din punctul de vedere al manifestărilor clinice, cu cele produse de tetracicline (Capitolul „Tetracicline").

La copil, toxicitatea penicilinelor este diferită, în funcţie de structura acestora. Penicilina G (benzilpenicilina) este lipsită de toxicitate, pe cînd penicilina-depozit (benzatinpenicilina, Extencilina, Moldamin) sau penicilinele cu resorbţie întîrziată (procainpenicilina, Efitard) au acţiune

Scanned with OKEN Scanner

toxică importantă, putînd produce atît accidente locale — cele mai puțin importante —, cît și, mai ales, generale (cianoză, șoc, colaps, edem pulmonar), care sînt de gravitate mare.

TRATAMENT

Tratamentul accidentelor produse prin acțiunea iritantă locală se face prin diferite mijloace.

Iritația țesutului muscular se poate reduce în intensitate prin schimbarea cît mai frecventă a locului de injectare. Astfel, pot fi foarte bine folosite și fețele anterioare ale coapselor, în așa fel, încît o nouă administrare în același loc să se facă a doua zi (și nu la 12 ore, cum se face în mod curent, folosind numai musculatura fesieră).

În plus, se va căuta ca, pe cît posibil, concentrația penicilinei să fie de aproximativ 100 000 u./ml solvent, concentrație la care acțiunea iritantă este foarte redusă. Întrucît doza pentru o singură administrare este, în majoritatea cazurilor 400 000 u., dizolvarea acesteia în 4 ml soluție clorurosodică izotonică este cea mai indicată (concentrațiile mai mici sînt iritante, iar cele mai mari sînt dureroase, prin cantitatea mare de solvent).

Întrucît acțiunea iritantă locală este mai mare în cazul repetării administrării antibioticului —, ceea ce se întîmplă în toate cazurile — se obișnuiește a se administra doza respectivă de penicilină cu un adaos de procainã, în vederea reducerii acestui efect. Această asociere, care, datorită acțiunii anestezice locale a procainei, este foarte apreciată de bolnavi, prezintă o serie de inconveniente, și anume :

a) Realizează, în seringă și în masa musculară respectivă, un complex penicilină-procainã, care eliberează lent și neuniform penicilina și duce la resorbție inconstantă, care, în general, nu asigură concentrațiile sanguine necesare pentru acțiunea antimicrobiană. Această asociere artificială nu este indicată, nici în tratamentele de scurtă durată (cînd acțiunea iritantă și durerile locale sînt de mică importanță), nici în afecțiunile care necesită un tratament prelungit cu penicilină (endocardită lentă, de exemplu). În acest din urmă caz, administrarea de doze mari, pe timp îndelungat, a penicilinei produce iritație locală importantă, atît mecanică, cît și chimică (niciodată nu se pot realiza concentrații de 100 000 u. penicilină/ml solvent), ceea ce ar justifica introducerea unui anestezic local. Dar tocmai în aceste cazuri este cea mai mare nevoie de o concentrație sanguină crescută și de resorbție rapidă a antibioticului. Riscul întîrzierii și al realizării unei resorbții inconstante a penicilinei, obținută prin adăugarea de procainã o dată cu antibioticul, în scopul diminuării durerii locale, este, astfel, nu numai nefondat, dar profund dăunător. Dacă, totuși, acțiunea locală iritantă este prea puternică, se poate asocia o cantitate mică de xilină, anestezic local care nu precipită penicilina. Se impune însă prudență, deoarece s-au descris, în ultimul timp, reacții de sensibilizare și la acest anestezic, care, pînă în prezent, era socotit ca lipsit de acest efect secundar nedorit.

Scanned with OKEN Scanner

b) Sarea realizată prin asocierea benzilpenicilinei (acid) cu procaina (bază) crește riscul accidentelor alergice ale fiecărui preparat în parte. Din aceste motive, considerăm ca dăunătoare asocierea procainei cu penicilină, în vederea reducerii acțiunii iritante locale.

Pentru evitarea *acțiunii iritante meningiene* nu se va administra penicilina în spațiul subarahnoidian decît excepțional și în concentrații slabe, 5—50 000 u./10 ml soluție clorurosodică izotonică.

Tratamentul manifestărilor alergice. În vederea evitării apariției acestor accidente care, uneori, pot fi de gravitate extremă, se recomandă:

— luarea unei anamneze privitoare la administrările anterioare și la eventualele reacții alergice produse de penicilină. În acest sens, este bine de reținut faptul că reacții alergice de origine necunoscută și în special urticaria pot constitui manifestări minore de contacte oculte cu penicilina, prin intermediul unor produse ca laptele, brînza, vaccinuri și micoze ;

— în cazul în care se bănuiește alergia la penicilină, administrarea acestui antibiotic va fi evitată, în măsura posibilului. Aceasta cu atît mai mult, cu cît studiul alergologic al acestor bolnavi (teste cutanate complete, hemaglutinarea, examene serologice) nu este posibil decît în servicii de specialitate. Înlocuirea penicilinei cu alt tip de antibiotic este necesară în toate cazurile în care tratamentul antibiotic este absolut indicat. Înlocuirea penicilinei (benzilpenicilina, Penicilina G) cu una dintre penicilinele semisintetice sau sintetice în speranța reducerii frecvenței reacțiilor alergice nu este indicată, deoarece se pot produce reacții încrucișate între penicilina G și celelalte peniciline.

O dată declanșate accidentele alergice, acestea necesită tratament adecvat, în funcție de gravitatea tabloului clinic. Manifestările de intensitate mică se tratează cu *antihistaminice,* preferabil pe cale parenterală (i.m.) Chiar și pe această cale, care conferă o resorbție rapidă a antihistaminicelor, acestea nu-și exercită acțiunea imediat, ci după un timp de latență corespunzător mecanismului lor de acțiune (a se vedea „Antihistaminice").

Dacă manifestările clinice sînt importante, se recurge la administrarea de *corticoizi,* calea parenterală fiind preferată. Introducerea în circulația generală a unui corticoid solubil (hemisuccinatul de hidrocortizon, Medrol) reface sensibilitatea musculaturii netede vasculare la stimulii fiziologici — adrenalina și noradrenalina — și restabilește astfel echilibrul hemodinamic.

În cazurile grave, cu prăbușire tensională, se recurge la *adrenalină,* administrată subcutan, în doză de 1 mg o dată, putîndu-se repeta la interval de 1—2 ore, pînă la reechilibrarea tensională.

Dacă manifestările clinice sînt grave, încît pun în pericol viața bolnavului, reacțiile anafilactice putînd duce repede la exitus, administrarea *penicilinazei* este, de cele mai multe ori, salvatoare. Ea are capacitatea de a desface molecula penicilinei și a o inactiva, pierzîndu-și, astfel, proprietățile sale antigenice. Administrarea ei se face parenteral, fiind vorba de o urgență medicală, preferabil i.v., în doze de 800 000—1 600 000 u., care sînt, în general, suficiente pentru ca situația critică să fie depășită.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul reacției Jarisch-Herxheimer este mai ales profilactic. Faptul că această reacție apare și după administrarea de derivați arsenicali și chiar de bismut, în proporție mult mai mică însă decît după penicilină, a făcut ca numeroși autori să recomande, înaintea tratamentului cu penicilină al luesului, cîteva doze de bismut, în cele mai multe cazuri rezultatele fiind bune : evitarea apariției acestui accident.

În cazul în care manifestările clinice generale sau cele particulare legate de forma clinică a bolii au apărut, se vor trata simptomatic. Convulsiile reclamă urgență în administrarea medicației sedative, anticonvulsivante, neuroleptice, deoarece pot fi fatale. În rest, chiar dacă sînt zgomotoase, aceste accidente sînt trecătoare, durînd 1—4 zile, după care dispar chiar în condițiile continuării tratamentului.

Pentru *evitarea accidentelor toxice produse la copil* de diferitele preparate de penicilină, este recomandabilă utilizarea numai a penicilinei solubile (Penicilina G) și contraindicarea penicilinelor cu resorbție lentă sau a celor de depozit. De altfel, aceste ultime preparate nici nu-și găsesc o justificare științifică în arsenalul terapeutic antiinfecțios al nou-născutului și al sugarului (resorbție inconstantă, concentrații sanguine inegale și, deseori, ineficiente).

STREPTOMICINA

O dată cu restrîngerea indicațiilor streptomicinei s-au redus și accidentele terapeutice, fapt care a dus, pe lîngă o mai bună cunoaștere a acestora, și la preîntîmpinarea lor sau la luarea de măsuri capabile să reducă la minimum aceste efecte secundare nedorite. Astfel, în condițiile unui mai mare discernămînt în administrarea acestui valoros antibiotic (în tuberculoză, în unele infecții urinare sau digestive, endocardită lentă), incidentele și accidentele produse de streptomicină sînt mai reduse.

Acțiunea iritantă locală. Este întîlnită numai în cazul administrării parenterale a antibioticului, calea orală fiind lipsită de acest efect secundar nedorit. Astfel, iritația produsă asupra musculaturii striate, cînd se folosește *calea i.m.* (cea mai des utilizată, de altfel), se manifestă prin *dureri locale și induratia regiunii respective*. Acestea sînt de intensitate mai mare la începutul tratamentului și diminuează treptat, pînă la dispariție uneori.

Acțiunea iritantă a streptomicinei este mult mai marcată cînd se folosește *calea intrarahidiană*. Aceasta poate prezenta diferite forme de manifestare — de la *grețuri, vărsături, cefalee occipitală, somnolență*, pînă la radiculite, mielită transversă sau chiar paraplegie. În cazurile cu evoluție gravă, bolnavii pot prezenta nistagmus, manifestări cerebeloase, cianoză, dispnee, ascensiune termică, delir, convulsii. Aceste simptome, care apar la 5—7 ore de la administrarea antibioticului în spațiul subarahnoidian, evidențiază o marcată acțiune iritantă asupra meningelor.

Acțiunea iritantă locală a streptomicinei se datorește întregii sale structuri chimice și nu unei anumite componente.

Scanned with OKEN Scanner

Pe măsură ce s-a reușit obținerea unor preparate cu un grad înalt de purificare, această acțiune iritantă a scăzut ca frecvență și intensitate.

Manifestări de hipersensibilitate pot apărea deseori în timpul tratamentului cu streptomicină, însă rareori sînt marcate încît să necesite întreruperea tratamentului. Dintre acestea, mai importante sînt :

a) *Manifestările cutanate*, caracterizate prin: *erupție eritematoasă, maculopapuloasă, pruriginoasă, hemoragică* sau *exfoliativă*, aceasta din urmă fiind cu prognostic grav. Ele apar după 7—10 zile de tratament parenteral, inițial la față și membrele superioare, ulterior generalizîndu-se pe tot corpul. Durata obișnuită este de cîteva zile, după care dispar chiar în condițiile continuării tratamentului. Dacă evoluția este severă, pot apărea *poliartralgii, ascensiune termică* (38—40°), *hipotensiune arterială, adenopatii.*

Destul de frecvent întîlnită în practica medicală este *dermatita de contact*, care apare ca manifestare cutanată a unei reacții de sensibilizare la streptomicină, la persoanele care manipulează acest antibiotic (surori, medici). Particularitatea acestei reacții constă în localizarea la mîini, brațe, față și conjunctive a leziunilor cutanate și mucoase.

b) *Manifestările hematologice* sînt destul de rare, constînd în *trombocitopenie, anemie, granulocitopenie* și chiar *pancitopenie.*

Se consideră că anemia aplastică este cel mai grav accident de acest fel, putînd fi fatal ; în acest caz prognosticul este agravat și de infecția pentru care s-a instituit tratamentul cu streptomicină.

Totuși, cea mai frecventă manifestare de sensibilitate la streptomicină este de ordin hematologic — de cele mai multe ori ignorată sau eronat interpretată —, și anume *eozinofilia.* Ea apare începînd din a 2-a săptămînă de tratament, crește progresiv la 6—10—15% și durează încă un timp după întreruperea tratamentului (s-au citat cazuri cu eozinofilie de 50 și 75%, care a durat tot timpul tratamentului, dispărînd ulterior). Eozinofilia prin ea însăși nu comportă nici o gravitate, nu impune întreruperea tratamentului. Ea poate apărea ca singură manifestare de hipersensibilitate sau poate însoți manifestările cutanate sau febra medicamentoasă.

c) *Febra medicamentoasă*, accident rar întîlnit, merită să fie reținut, deoarece poate preta la confuzii. Apare la persoanele care primesc doze mari de antibiotic și timp îndelungat, peste 2—3 săptămîni. Poate apărea singură sau însoțind erupțiile cutanate. În general, dispare după 1—2—3 săptămîni, chiar dacă tratamentul cu antibiotic continuă.

d) Foarte rar pot apărea *accese bronhiolospastice* și *edem angioneurotic.* Tot ca accidente alergice se tinde să se considere și o serie de reacții secundare nedorite, a căror importanță este mică, dar care pot ridica, uneori, probleme de ordin diagnostic. Acestea sînt : *parestezii ale buzelor și vîrfurilor degetelor, vărsături, fotofobie, lăcrimare, scotoame,* în general spontan reversibile ; chiar dacă persistă însă, nu necesită precauții deosebite, în afară de medicația sedativă curentă. Constatarea, la aceste persoane, a diferite manifestări de

Scanned with OKEN Scanner

sensibilizare și la alte medicamente (procaină, extracte hepatice etc.) sprijină patogenia alergică a acestor ultime efecte secundare.

Reacțiile de sensibilizare sînt mai rare după tratamentul cu dihidrostreptomicină decît după cel cu streptomicină.

Efectele neurotoxice sînt cele mai importante și mai de temut dintre efectele secundare ale streptomicinei. Sesizat încă de la începutul introducerii streptomicinei în terapeutică, acest accident a constituit subiectul unor multiple cercetări experimentale și clinice. După stabilirea structurii chimice (trizaharid compus din streptidină, N-metilglucozamină și streptoză), s-a căutat identificarea părții din structura chimică, responsabilă de acțiunea neurotoxică. Hidrogenarea radicalului carbonil (O=CH—), căruia i se impută acțiunea toxică nervoasă, a dus la obținerea dihidrostreptomicinei, antibiotic cu același spectru de acțiune ca și streptomicina, însă cu neurotoxicitate diferită. Speranțele puse în această realizare nu au fost justificate, deoarece s-a constatat că toxicitatea dihidrostreptomicinei este într-adevăr mai mică asupra aparatului vestibular, dar mult superioară asupra analizorului auditiv.

Utilizarea clinică a celor două streptomicine a evidențiat pentru amîndouă un marcat efect asupra nervului acustic-vestibular : streptomicina, predominant asupra nervului vestibular, iar dihidrostreptomicina, predominant asupra nervului auditiv. Interesant, sub acest aspect, este faptul că o modificare minimă (introducerea unui atom de hidrogen în molecula streptomicinei) poate duce la apariția unui efect toxic marcat, fără nici un beneficiu în ceea ce privește acțiunea antimicrobiană.

a) *Tulburările vestibulare* produse în special de streptomicină se caracterizează prin cefalee, grețuri, vărsături, tulburări de echilibru, care apar de regulă la persoanele care au urmat un tratament de lungă durată (60—120 de zile), cu doze care depășesc 1 g/zi. Totuși, ele pot apărea și mai devreme, după 1—2 săptămîni de tratament, în cazul dozelor zilnice de 2—4 g.

Tulburările vestibulare se caracterizează prin : vertij în ortostatism, dificultatea de a menține poziția șezînd sau ortostatică cu ochii închiși, imposibilitatea de a sesiza sfîrșitul mișcării (depășirea mentală a țintei). Faptul că bolnavul, în această perioadă, are posibilitatea să-și compenseze deficitul funcțional cu ajutorul analizorului vizual și al senzațiilor proprioceptive profunde poate face ca manifestările să treacă neobservate de acesta și mai ales de către medic.

Evoluția acestor manifestări, ca și posibilitatea din ce în ce mai redusă a compensării funcționale pot face imposibilă desfășurarea activității profesionale a bolnavului. Astfel, pot apărea mișcări pendulare ale trunchiului, nistagmus și dificultate la mers, la schimbarea bruscă a poziției.

Cu cît se întrerupe mai devreme administrarea streptomicinei, cu atît sînt mai multe șanse de revenire la normal. Dacă, de cele mai multe ori, se produce reversibilitatea acestor manifestări în 10—18 luni, sînt și cazuri rare, în care prin suprimarea tratamentului nu se poate obține nici o ameliorare clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de producere a acestui efect secundar nedorit nu este complet elucidat. Interpretarea inițială care explică tulburările labirintice ca fiind expresia acțiunii toxice a streptomicinei direct asupra ramurii vestibulare a perechii a VIII-a de nervi cranieni — nervul acustic-vestibular — nu este suficientă. Testele de excitație labirintică (probele rotatorie, calorică și galvanică), ca și întîrzierea, lentoarea, durata scurtă sau absența nistagmusului, care evidențiază scăderea excitabilității, pledează în favoarea acțiunii directe asupra aparatului labirintic. Disocierea dintre nistagmus și vertij, pe de o parte, și fenomenul de depășire a țintei, pe de altă parte, pledează pentru localizarea centrală a leziunii : nucleii vestibulari din trunchiul cerebral sau cerebel.

Tulburările vestibulare produse de dihidrostreptomicină sînt mai puțin importante decît pentru streptomicină.

b) *Tulburările auditive* sînt produse în special de dihidrostreptomicină. Ele se manifestă prin apariția de țiuituri cu tonalitate înaltă, prin diminuarea percepției pentru sunetele cu intensitate inferioară celor ale vocii vorbite, apoi poate interesa și sunetele cu tonalitate înaltă (forma cea mai frecvent întîlnită).

Și în acest caz, ca și în cel al tulburărilor vestibulare produse de către streptomicină, hipoacuzia poate trece neobservată, sunetele din mediul înconjurător fiind, în general, bine percepute. Pentru a o evidenția, este necesar un examen audiometric, care va stabili atît existența hipoacuziei, cît și faza evolutivă a acesteia.

Apariția efectelor toxice asupra nervului acustic se face după un interval mai lung de la începerea tratamentului cu dihidrostreptomicină ; în general ele apar după 120 de zile de tratament cu doze medii. Particularitatea ototoxicității dihidrostreptomicinei constă în aceea că hipoacuzia poate persista și deseori evoluează pînă la surditate, după întreruperea tratamentului.

Pentru streptomicină tulburările auditive sînt de mică importanță și dispar curînd după întreruperea tratamentului.

Avînd în vedere faptul că tulburarea vestibulară este mai puțin supărătoare decît cea auditivă, pe de o parte, și faptul că prima poate fi compensată (vizual și proprioceptiv), se recomandă utilizarea streptomicinei în tratamentul de lungă durată. Utilizarea dihidrostreptomicinei a fost restrînsă la cazurile rare de intoleranță la streptomicină și numai în situații absolut indicate. S-a recomandat chiar interzicerea utilizării în terapeutică a dihidrostreptomicinei.

Accidentele respiratorii au fost descrise în ultimul timp în cazurile în care se administrează streptomicina intrapleural sau intraperitoneal la bolnavii operați, cărora li s-a administrat un preparat curarizant. La aceștia, reluarea spontană a mișcărilor respiratorii se face cu întîrziere, fiind necesară prelungirea duratei intubației orotraheale cu 1—2 ore. Această acțiune nu are un efect nociv asupra bolnavului, însă are neajunsul că imobilizează un cadru medical și aparatura de respirație asistată pînă la dispariția efectului blocant neuromuscular al curarizantului respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul acestui efect nedorit este de potenţare a curarizantelor, substanţe care blochează transmiterea influxului nervos de la nervi la muşchi, prelungind astfel acţiunea acestora.

Accidentele digestive produse în urma administrării orale a streptomicinei sînt mai puţin frecvente astăzi, deoarece la această cale se recurge rar şi pentru scurt timp. Hipovitaminoza, în special K, produsă prin distrugerea florei microbiene intestinale, discutabilă sub raportul existenţei, practic nu se mai întîlneşte astăzi.

TRATAMENT

Efectul iritant local poate fi preîntîmpinat cu uşurinţă, dacă se va schimba cît mai des locul injecţiei ; se poate folosi, în acest sens, masa musculară fesieră, a coapsei, deltoidul, tricepsul. Introducerea antibioticului în masa musculară, lent şi în concentraţie corespunzătoare (1g în 5 ml solvent), reduce intensitatea durerii.

În cazul folosirii *căii intrarahidiene,* manifestările neurologice de tip iritativ pot fi chiar preîntîmpinate dacă pe această cale nu se vor administra mai mult de 50—100 mg, concentraţia optimă fiind de 10—15 mg/ml solvent. Întrucît acest efect secundar nedorit este mult mai marcat pentru dihidrostreptomicină (pot produce aderenţe meningiene), se contraindică formal administrarea acestui preparat pe cale intrarahidiană.

Asocierea sărurilor de calciu (gluconat, clorură de calciu) soluţiei de streptomicină duce la reducerea importantă a iritaţiei locale (mai ales musculare). În acest sens, este recomandabilă folosirea, de fiecare dată, a circa 5 ml soluţie gluconat de calciu (0,5 g substanţă activă), împreună cu doza de streptomicină. Această asociere are, în plus, avantajul aportului de calciu, care este bine venit în cazul tuberculozei, cînd se pune cel mai mult problema reducerii acţiunii iritante locale, deci a durerii.

Manifestările de hipersensibilitate se vor trata în funcţie de forma de manifestare a procesului alergic.

Întrucît dihidrostreptomicina este mai puţin susceptibilă să producă accidente de sensibilizare, este recomandabilă utilizarea ei la persoanele hipersensibile la streptomicină. În acest caz, se vor avea în vedere efectele toxice ale dihidrostreptomicinei. În situaţiile în care nu se poate face tratament cu streptomicină şi aceasta trebuie înlocuită cu dihidrostreptomicină, este recomandabil a se preveni bolnavul sau familia acestuia asupra eventualităţii apariţiei accidentelor neurotoxice ale antibioticului.

În cazul apariţiei manifestărilor alergice, se va analiza situaţia şi, cu mult discernămînt, se va decide asupra necesităţii întreruperii tratamentului cu streptomicină. Dacă nu este posibilă *suprimarea antibioticului,* se vor administra *antihistaminice* şi *sedative,* în doze mai mari decît cele curente.

Dermatita de contact — boală profesională — impune luarea măsurilor de protecţie (măşti, mănuşi, ochelari), în vederea evitării contactului cu streptomicina. Dacă aceste măsuri nu sînt suficiente, este necesară scoaterea persoanelor din mediul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul neurotoxic este foarte greu de tratat, o dată ce s-a instalat şi nu are tendinţă la retrocedare spontană. Accentul se pune pe profilaxie, utilizînd doze medii (nu peste 2 g/zi), timp limitat (1—2 luni), iar dacă este nevoie de prelungire, se va prefera tratamentul intermitent (de 2—3 ori pe săptămînă).

Controlul audiometric şi vestibular lunar constituie o necesitate la bolnavii supuşi tratamentului cu streptomicină, în vederea surprinderii momentului de apariţie a acestor tulburări înainte de a fi sesizate de bolnav.

Se va avea totdeauna în vedere faptul că accidentele neurotoxice produse de streptomicină şi dihidrostreptomicină sînt mult crescute în cazul administrării intrarahidiene şi cînd există o suferinţă renală.

În mod normal, 70% din streptomicina administrată parenteral se elimină ca atare prin rinichi în decurs de 24 de ore, restul rămînînd legată de proteinele plasmatice. În afecţiunile renale care evoluează cu reducerea filtrării glomerulare, eliminarea renală fiind diminuată — proporţional cu suprafaţa de filtrare —, există riscul depozitării streptomicinei în organism, cu apariţia efectelor toxice ; în aceste cazuri, doza zilnică trebuie redusă.

În vederea reducerii toxicităţii streptomicinei, s-a propus asocierea ei cu acidul pantotenic, cunoscîndu-se acţiunea acestuia de scădere a toxicităţii a numeroase substanţe.

Preparatele de acest fel (Streptopan, Strepancil, Strepan) nu au corespuns însă aşteptărilor şi au fost în parte abandonate.

Pentru diminuarea efectului de potenţare a curarizantelor prin streptomicină, se vor folosi fie substanţe *anticolinesterazice* (prostigmină, eserină, fizostigmină etc.), fie preparate de calciu ionizabil (clorură de calciu).

TETRACICLINELE

Tetraciclinele constituie, astăzi, grupa de antibiotice aproape cu cea mai amplă utilizare. Aceasta se datoreşte, în general, bunei lor toleranţe, ca şi faptului că ultimii reprezentanţi ai acestei clase au, pe lîngă avantajul efectelor secundare reduse, şi posibilitatea administrării parenterale sau orale la intervale mari (12—24 de ore).

Astfel, clortetraciclina (Aureociclina), primul antibiotic din această clasă utilizat în terapeutică, a fost părăsit, lăsînd locul altor derivaţi mai bine toleraţi ca : tetraciclina, oxitetraciclina (Teramicina, Geomicina), demetilclortetraciclina, metilen-oxitetraciclina (Metaciclina, Rondomicina). Pirolidin-metiltetraciclina (Reverin, Solvocilin) are avantajul administrării parenterale (i.v. sau i.m.), iar izonicotinilmetiltetraciclina (Supercilina) şi derivatul apărut în ultimul timp, Doxaciclina (Vibramicina), are avantajul administrării la intervale mai mari decît produşii precedenţi : la 12—24 de ore. Pe măsura obţinerii pe cale semisintetică a derivaţilor de tetraciclină, se obţine diminuarea efectelor toxice (locale sau generale).

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare nedorite produse de tetracicline sînt, în general, ușoare și nu impun decît rareori întreruperea tratamentului. Uneori, însă, pot apărea accidente serioase, care necesită, pe lîngă întreruperea administrării antibioticului, și un tratament adecvat pentru restabilirea echilibrului biologic al organismului.

Incidentele și accidentele care pot apărea în cursul tratamentului cu tetraciclină (fără să fie obligatorii însă) sînt, în general, produse prin iritația tubului digestiv, prin disbacterioză sau prin reacții de sensibilizare.

Iritații ale mucoasei tubului digestiv manifestate prin : *anorexie, grețuri, dureri epigastrice, vărsături* apoase sau chiar bilioase. Acestea apar, în general, de la început sau în primele zile de tratament și se pot atenua fie spontan, fie după reducerea dozelor (ceea ce se poate realiza rar în practica terapeutică). Mecanismul de producere a acestor efecte secundare este reprezentat de iritația directă exercitată de antibiotic asupra mucoasei gastro-duodeno-jejunale. Structura chimică din molecula tetraciclinei (policiclu naftacencarboxamidic), responsabilă de acțiunea iritantă locală, pare să fie nucleul benzenic, a cărui acțiune iritantă este cunoscută (întîlnită, de asemenea, și la cloramfenicol).

Diareea, deseori întîlnită în cursul tratamentului cu tetraciclină, este produsă, în mare parte, prin acțiunea iritantă pe care o exercită antibioticul asupra mucoasei intestinului subțire. Dacă în condițiile în care se administrează doze mici (1—1,5 g/24 de ore), acțiunea iritantă intestinală este de mică importanță, în cazurile în care se administrează doze mari pe cale orală, din cauza solubilității reduse a tetraciclinei, cît și din cauza depășirii capacității de resorbție a intestinului, se realizează în lumenul intestinal o concentrație foarte mare de antibiotic, care exercită o foarte puternică acțiune iritantă asupra mucoasei intestinale. Aceleași rezultate le are și administrarea concomitentă a sărurilor de aluminiu (hidroxid de aluminiu coloidal = Alucol, silicat de aluminiu) cu tetraciclina (fie că bolnavul este un vechi ulceros, fie că acestea au fost administrate în vederea reducerii iritației digestive a antibioticului), care diminuează resorbția intestinală a tetraciclinei, crescînd concentrația sa în lumenul intestinal. Aceasta se manifestă prin diaree cu scaune nemirositoare și colici intestinale destul de supărătoare pentru bolnavi. Diareea poate apărea și în cazul administrării parenterale a tetraciclinei. Explicația acestei acțiuni constă în aceea că, chiar în cazul administrării parenterale (i.m. sau i.v.), tetraciclina se elimină aproximativ 10% prin mucoasa intestinală, unde își poate exercita acțiunea iritantă asupra mucoasei.

O dovadă a mecanismului iritativ în producerea manifestărilor digestive o constituie faptul că administrarea aceloraşi doze de tetraciclină pe cale parenterală (i.m. sau i.v.) nu produce decît rareori aceste tulburări. De asemenea, în acest sens pledează și constatarea că, administrarea antibioticului după masă sau cu un antiacid diminuează sau face să dispară perturbările respective.

Acțiunea iritantă digestivă este mai marcată în cazul folosirii oricăruia dintre derivații de tetraciclină care a fost ținut în mediu cu umi-

Scanned with OKEN Scanner

ditate crescută (cum se întîmplă cu farmacia personală, care, în mod obişnuit se află într-un dulap de la baie). În acest caz, se produce hidroliza substanţelor active, cu realizarea unor compuşi care, pe lîngă faptul că sînt mai puţin activi, sînt mai puternic iritanţi.

Accidente produse prin tulburarea echilibrului microbian intestinal.

A. *Candidoze.* Cunoscute de multă vreme, dar considerate ca puţin importante în patologie, o dată cu apariţia antibioticelor şi a altor substanţe cu acţiune antimicrobiană (H.I.N., metronidazol, sulfamide) şi chiar fără influenţă asupra creşterii şi înmulţirii germenilor (acidul glutamic), candidozele au fost reconsiderate. Pe măsură ce antibioticele se înmulţesc, iar numărul persoanelor supuse tratamentelor cu acestea este în continuă creştere, cazurile de candidoze devin tot mai frecvente. Dacă iniţial s-a considerat că numai tetraciclinele au potenţial candidogen, astăzi s-a ajuns la concluzia că toate antibioticele extrase din microorganisme pot produce acest efect secundar nedorit.

Candidozele — micoze provocate de ciuperci levuliforme din genul *Candida* —, care se întîlnesc cel mai frecvent în cursul sau în urma tratamentului antibiotic, sînt cele produse de *Candida albicans*. Manifestările clinice sînt variate ca localizare şi intensitate, în funcţie de durata tratamentului, de dozele folosite şi de terenul pe care se desfăşoară infecţia pentru care s-a recomandat antibioterapia. Cu toate acestea, manifestările digestive sînt cele mai frecvente şi în general cele mai puţin severe, dispărînd după întreruperea tratamentului şi numai rareori necesitînd tratament micostatic.

Manifestările digestive pot fi de mică importanţă sau de gravitate mare, traducînd localizarea agentului patogen la nivelul aparatului digestiv; orice segment al tubului digestiv poate fi sediul acestei localizări. De remarcat, însă, că localizările proximale sînt mai frecvente şi cele mai puţin grave, pe cînd cele distale (localizările intestinale de exemplu) sînt mai rare, dar şi cele mai grave, atît prin ele însele, cît — mai ales — prin complicaţiile pe care le pot produce.

Indiferent de localizare, manifestările clinice din partea aparatului digestiv apar ca urmare a formării de depozite albe-gălbui sau galbene-brune, cu aspect de boabe de griş sau de depozite de lapte sau iaurt, pe mucoasa digestivă. Uneori, ele pot conflua sub formă de false membrane friabile, care, după detaşare, lasă mucoasa sîngerîndă. Astfel, acţiunea iritantă locală, exercitată de aceste depozite asupra mucoasei, produce *senzaţiile de usturime, de uscăciune, dureri, arsuri*. Cînd depozitele produc îngustarea conductului la un anumit nivel, durerile se accentuează în momentul trecerii alimentelor prin acest loc. Detaşarea mecanică a depozitelor poate produce sîngerări importante ale mucoasei şi poate constitui poarta de intrare a diferitelor infecţii.

— *Stomatita candidozică* este cea mai frecventă localizare a micozei. Ea se traduce prin dificultate la înghiţit, senzaţie de uscăciune a mucoasei bucale şi linguale, care devin eritematoase, iar după 2—3 zile apar depozitele caracteristice.

— *Esofagita* constituie extinderea procesului de la cavitatea bucofaringiană la conductul esofagian, în cazul ignorării localităţilor iniţiale.

Scanned with OKEN Scanner

Ea se produce la interval de 5—7 zile de la apariţia leziunilor cavităţii bucale şi se caracterizează prin senzaţia de arsuri retrosternale, disfagie, vărsături, sughiţ.

— *Gastrita* urmează esofagitei, la simptomatologia acesteia adăugîndu-se senzaţia de arsuri epigastrice, dureri în epigastru şi hipocondrul stîng, care sînt accentuate de alimentaţie, greţuri şi vărsături uneori cu striuri sanguinolente.

— *Enterita, enterocolita* au simptomatologie zgomotoasă : colici abdominale, vărsături, diaree. Pot apărea scaune frecvente (5—10/24 de ore), moi, galbene, apoase, în care se recunosc fragmente de membrane micotice albe-cenuşii sau verzui. Nu rareori scaunele pot prezenta striuri sanguinolente. Gravitatea acestei localizări este dată de frecvenţa mare a complicaţiilor locale (ulceraţii, hemoragii, perforaţii) sau generale (septicemie candidozică), ca şi de recăderile relativ frecvent întîlnite după întreruperea tratamentului antibiotic.

Septicemia candidozică secundară antibioterapiei apare mai frecvent în cazul asocierii antibioterapiei cu corticoterapia. Se caracterizează prin manifestări generale : alterarea stării generale, febră 39—40°, frisoane, transpiraţii profuze, astenie, adinamie şi semne de localizare pe mucoase : muguet, diaree etc. sau pe diferite organe. Prognosticul septicemiei este grav, tratamentul micostatic fiind, în aceste cazuri, fără rezultate încurajatoare.

Localizările viscerale (bronhopulmonare, cardiovasculare, meningoencefalitice) sînt rar întîlnite în timpul tratamentului cu antibiotice şi, deşi severe, nu sînt de gravitatea extremă a candidozelor primitive cu aceleaşi localizări.

Mecanismul patogenic al candidozelor secundare antibioterapiei este complex şi numai în parte elucidat. S-au incriminat ca factori favorizanţi generali în apariţia lor :

a) *Acţiunea stimulantă directă a antibioticelor* asupra genului *Candida*. Acest aspect a fost constatat, atît *in vitro*, cît şi *in vivo*, antibioticele extrase din microorganisme sau din produsele metabolice ale acestora avînd acţiune de stimulare, atît asupra înmulţirii, cît şi asupra virulenţei micozelor. În acest sens, streptomicina s-a dovedit a avea acţiunea stimulantă cea mai puternică.

b) *Disbacterioza*, produsă prin perturbarea echilibrului microbian, sub influenţa tratamentului antibiotic, poate avea ca urmare înmulţirea exagerată a genului *Candida*, care, în lipsa bacteriilor concurente, îşi va căpăta caracterul de virulenţă.

c) *Carenţa vitaminică*, produsă în urma distrugerii prin antibiotice a florei microbiene intestinale, care sintetizează vitamine, în special din grupul B. Aportul exogen devine insuficient, mare parte din vitaminele ingerate fiind consumate de germenii intestinali rămaşi. În sprijinul acestui punct de vedere pledează scăderea eliminării urinare de vitamine din grupul B, ca şi constatarea că leziunile cutaneo-mucoase candidozice au aceleaşi localizări ca şi cele produse prin avitaminoza B_2. În ultimul timp, a fost reconsiderat rolul carenţei vitaminice în producerea candi-

Scanned with OKEN Scanner

dozei secundare antibioterapiei. Cercetări efectuate asupra florei microbiene intestinale, asupra capacității acesteia de a sintetiza vitaminele grupului B au arătat două lucruri deosebit de importante :

— cantitățile de vitamine sînt minime, cu mult sub nivelul necesităților zilnice ale organismului uman ;

— sinteza vitaminelor se face în colon, în special în porțiunile sale terminale, de unde, practic, nu se pot resorbi.

În aceste condiții este greu de crezut ca avitaminoza B să aibă rolul care i s-a acordat pînă în prezent în producerea candidozelor postantibiotice. În plus, trebuie remarcat și faptul că toți bolnavii care sînt supuși tratamentului cu antibiotice cu spectru larg primesc, la indicația medicului sau din proprie inițiativă, vitamine dn grupul B (Complex B, Electovit, drojdie de bere etc.). Mulți dintre aceștia iau chiar doze mari din aceste preparate (cîte 2 drajeuri la 6 ore), care nu numai că asigură necesarul, dar îl și depășesc. Cu toate acestea, incidența candidozelor este la fel de mare ca și la cei care nu primesc nici un preparat vitaminic. Cercetări de laborator au demonstrat că o serie de vitamine din grupul B (vitamina B_{12}, vitamina B_1, vitamina H) stimulează creșterea genului *Candida*. Or, în cazul tratamentului cu antibiotice, distrugerea florei microbiene are ca urmare reducerea sintezei acestor vitamine ; aceasta ar însemna că mediul de cultură intestinal, lipsit de aceste vitamine necesare înmulțirii și creșterii genului *Candida*, să creeze condiții improprii dezvoltării micozei, ceea ce nu corespunde realității.

Astfel asocierea la tratamentul cu antibiotice cu spectru larg a preparatelor din complexul vitaminic B nu apare ca obligatorie și nici necesară.

Administrarea de iaurt, lapte bătut sau chiar lapte dulce este indicată în vederea reînsămînțării intestinului cu floră microbiană lactică, distrusă de către antibiotice. Dar excesul de iaurt sau întîrzierea începerii tratamentului antibiotic în lipsa acestuia sînt nejustificate.

B. *Suprainfecții cu germeni rezistenți la tetracicline*, dintre care cel mai frecvent incriminat este stafilococul auriu. Manifestările acestei disbacterioze pot fi fruste *(diaree, manifestări de gastroenterită,* de *ileocolită membranoasă*) sau pot avea o evoluție gravă (*gastroenterite* sau *enterocolite* de tip holeriform), mai ales postoperator sau la copiii mici.

Posibilitatea asocierii tulburărilor produse de *Candida albicans* cu cele produse de stafilococul auriu este rară, dar de gravitate mare; ele apar mai ales în timpul sau după tratamentul de lungă durată cu tetraciclină.

Efectele iritante locale, frecvent întîlnite în timpul tratamentului, sînt evidente, atît pe tegumente, cît și pe mucoase, chiar și în cazul în care nu preexistă soluții de continuitate sau iritații.

— Astfel acțiunea iritantă *asupra endovenei* este cu atît mai marcată, cu cît cantitatea de solvent este mai mică și cu cît este injectată mai repede. Deseori se produc, după administrarea i.v. a tetraciclinei, *flebite* ale venelor în care s-a introdus antibioticul.

Scanned with OKEN Scanner

— *Asupra fibrei musculare striate* acțiunea iritantă a tetraciclinei este evidențiată de faptul că, deși preparatul conține și un anestezic local, administrarea este dureroasă și poate produce *edem și induratie locală.*

— Acțiunea iritantă locală se exercită și *asupra mucoasei respiratorii* (în cazul administrării sub formă de aerosoli), asupra mucoasei conjunctivale și rectale.

Utilizarea în unguente a tetraciclinei în aplicații topice nu-și găsește justificarea, pe de o parte din cauza concentrației scăzute a antibioticului în aceste forme medicamentoase, ca și a slabei sale capacități de pătrundere în profunzime (infecțiile dermice fiind deseori profunde), iar pe de altă parte din cauza riscului de sensibilizare.

Reacțiile de sensibilizare apărute în timpul și din cauza tratamentului cu tetraciclină sînt rare. Dintre acestea cele mai frecvente sînt cele cutanate : *urticarie, edem angioneurotic, dermatita exfoliativă generalizată.* Excepțional sînt descrise cazuri de *fotosensibilizare.*

După *administrarea i.v.* de doze mari (750 mg pentru o singură administrare) sau la intervale scurte, pot apărea *dureri lombare, stare de rău general, vărsături, frisoane, ascensiune termică, hipotensiune.* Acestea diminuează treptat și apoi dispar în zilele următoare.

Efecte toxice asupra fanerelor. Datorită marii lor capacități de a trece în oase și de a rămîne în zonele de calcifiere ale oaselor și dinților un timp mai îndelungat (peste două luni), tetraciclinele pot inhiba, în cazul tratamentului de lungă durată, creșterea oaselor sau dinților în care s-au depozitat. Dacă la adulți acest efect secundar nedorit nu are urmări foarte neplăcute, la copiii mici și la sugari este de o foarte mare importanță. La aceștia există riscul producerii acestor accidente prin trecerea antibioticului în sîngele fetal (unde ajunge în concentrații de 1/3—3/4 din sîngele matern) sau în laptele matern.

De asemenea, copiii mici pot face astfel de manifestări în urma tratamentului cu tetraciclină pentru diferite infecții (microbiene, virotice etc.). Pe lîngă *inhibarea creșterii oaselor și a dinților,* depozitarea tetraciclinei la nivelul dinților duce fie la *pătarea acestora, fie la colorarea lor în galben-cenușiu.* Același aspect îl pot prezenta și *rădăcinile unghiilor și uneori părul.*

Mecanismul prin care se produce oprirea creșterii oaselor și dinților în urma tratamentului cu tetraciclină este foarte asemănător celui prin care antibioticul își exercită acțiunea antimicrobiană : interferarea lanțului reacțional biochimic ADN—ARN—proteine, prin acțiunea de blocare a atașării ARN de transfer.

Efect antianabolic, caracterizat prin *negativarea balanței azotate.* Tetraciclinele produc creșterea azotului total neproteic din sînge și a eliminării urinare de azot, fapt care sugerează acțiunea inhibitorie a antibioticului asupra sintezei proteice (prin același mecanism ca mai sus).

Acest efect este mai net la renali, la care poate apărea creșterea ureei sanguine și a fosfaților, cu tendință la acidoză.

Efectele neuropsihice sînt foarte rar întîlnite și nu impun nici întreruperea tratamentului, nici administrarea unei anumite medicații. Ele

Scanned with OKEN Scanner

se caracterizează prin *euforie, vertij* şi foarte rar, *delir,* care diminuează şi dispar în zilele următoare.

Acţiunea hepatotoxică. Insuficient demonstrată la om, a fost mai degrabă extrapolată la om din medicina experimentală, unde tratamentul cu doze mari de tetraciclină, timp îndelungat, a produs modificări histopatologice de tip infiltraţie grasă, care dispăreau, însă, după întreruperea tratamentului.

La om s-au constatat, în unele cazuri după tratamente îndelungate, apariţia unei colorații subicterice sau chiar icterice a tegumentelor şi mucoaselor, discretă hepatomegalie şi hiperbilirubinemie, care dispăreau după întreruperea tratamentului.

Aceste observaţii nu justifică teama exagerată faţă de efectul hepatotoxic al tetraciclinelor, cu atît mai mult cu cît culoarea galbenă poate fi datorită depunerii în tegumente şi mucoase a antibioticului; hiperbilirubinemia — neconcludentă — şi cîteva cazuri de hepatomegalie reversibilă nu pot eticheta drept hepatotoxic acest valoros şi foarte mult utilizat antibiotic. Mai mult, tetraciclinele au fost utilizate în tratamentul hepatitei epidemice, în ideea acţiunii antivirotice a antibioticului.

Efectele nefrotoxice, descrise în literatură în ultimii 6 ani, nu au manifestare clinică, fiind de ordin exclusiv biochimic. Sînt eliminate prin urină o serie de componente fiziologice, care, în mod normal, nu trec în urină. Astfel, pot fi eliminaţi aminoacizi, fosfaţi şi glucoză, chiar în cazurile în care concentraţia lor sanguină este normală.

În cazul eliminării concomitente a celor 3 componente, se poate realiza un adevărat sindrom Fanconi. Particularitatea acestui sindrom realizat pe cale terapeutică faţă de cel natural constă în apariţia la vîrsta adultă şi reversibilitatea alterărilor funcţionale renale după întreruperea tratamentului (după aproximativ o lună).

Faptul că apariţia acestui sindrom a fost descrisă la persoane care au utilizat tetraciclină cu termene de valabilitate depăşită sau păstrate în condiţii improprii (umezeală, aburi) sugerează că acest efect toxic este produs de unul sau mai mulţi produşi de degradare ai tetraciclinei. Aceştia exercită acţiune inhibitorie asupra aparatului enzimatic al tubului contort proximal, care nu mai este capabil să reabsoarbă glucoza, fosfaţii şi aminoacizii din filtratul glomerular.

În vederea evitării apariţiei unor astfel de accidente, se impune respectarea datei de expirare a tetraciclinei, a modului de păstrare, cît şi urmărirea stării fizice în care se află diferitele forme medicamentoase care conţin tetraciclină, la cea mai mică suspiciune acestea îndepărtîndu-se.

Efectul teratogen al tetraciclinei a fost mai mult enunţat decît demonstrat. În orice caz, este recomandabil ca în perioada critică (săptămînile 3—5) să se evite administrarea oricărui medicament la femeile gravide, mai ales a medicamentelor considerate ca producătoare de malformaţii congenitale la copii. În acest sens trebuie privită şi administrarea tetraciclinei.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările iritative digestive pot fi prevenite în general destul de uşor dacă antibioticul se administrează după masă ; această indicaţie se referă şi la prizele din cursul nopţii. Întrucît aceste incidente pot apărea în prima zi (sau primele zile) de tratament, cînd se folosesc doze de atac (în general mai mari decît cele curente), reducerea dozelor (în mod nejustificat crescute) poate duce la dispariţia manifestărilor iritative gastro-jejunale. În plus, dozele mari realizează o concentraţie intestinală mare, ceea ce creşte efectul iritant al tetraciclinei asupra mucoasei ileo-colice — fapt ce se traduce prin apariţia colicilor sau a diareei —, încît administrarea dozelor de atac la începutul tratamentului în cazul tetraciclinei este nu numai nejustificată, dar şi dăunătoare. Mai mult, cercetări minuţioase au demonstrat că şi dozele curente terapeutice de 1,5—2 g/24 de ore îşi reduc foarte mult acţiunea iritantă digestivă pînă aproape de dispariţie, dacă doza pentru o singură administrare nu depăşeşte 250 mg la adult. În acest caz, ritmul de administrare va fi de 4 ore, ceea ce poate fi supărător pentru bolnav, faţă de avantajele oferite însă, acest inconvenient este minor.

Administrarea de antiacide reduce, în mare parte, aceste efecte iritante ale tetraciclinei asupra mucoasei gastro-jejunale şi ileo-colice. În acest sens sînt recomandabile antiacidele solubile (bicarbonatul de sodiu) în doze moderate. Este cunoscută interacţiunea dintre tetracicline şi metalele bi- şi trivalente. Complexele astfel formate sînt mult mai greu absorbite intestinal. De aceea administrarea de lapte sau antiacide care conţin aluminiu, calciu sau magneziu în timpul tratamentului cu tetracicline este contraindicată. Se impune însă prudenţă în recomandarea antiacidelor (mai ales în cazul preparatelor comerciale sau a formulelor magistrale) care conţin săruri de aluminiu, deoarece acestea pot diminua efectele iritante gastrice, iar pe cele intestinale le pot accentua (prin diminuarea resorbţiei tetraciclinei şi creşterea concentraţiei lor intestinale, care are ca rezultat creşterea acţiunii iritante, deci diaree).

Administrarea vitaminelor din complexul B (drojdie de bere proaspătă sau uscată, Viplex, Polivitamine etc.) nu este justificată, întrucît cantitatea de vitamine sintetizată de flora intestinală este infimă şi lipsită de valoare biologică. Administrarea de iaurt sau lapte bătut (acesta din urmă mai puţin bine tolerat de bolnav) este indicată, în vederea reînsămînţării intestinului cu floră microbiană lactică, efect care este urmat în general destul de repede de diminuarea efectelor iritante digestive (în special intestinale).

În acelaşi scop se pot administra preparate biologice cu tulpini de germeni rezistenţi ca, de exemplu *B. subtilis* sau bacili lactici rezistenţi.

Tratamentul candidozelor postantibiotice. Se poate face, în majoritatea cazurilor, în condiţiile continuării tratamentului antibiotic. *Stomatita, esofagita* şi *gastrita* se tratează cu micostatice (Stamicin, Micostatin) pe cale generală, *per os*, în doze zilnice de 3 000 000—6 000 000 u., repartizată în 4—6 prize. Cînd predomină leziunile bucofaringiene sau cînd acestea sînt exclusive, se poate administra micostaticul şi local, sub

Scanned with OKEN Scanner

formă de pulbere în glicerină (500 000 u. în 20 ml glicerină), cu care se badijonează mucoasa la interval de 3—4 ore. În plus, este recomandabilă sugerea tabletelor de micostatic, în vederea prelungirii acțiunii directe a substanței active. Durata tratamentului trebuie să fie de 5—7 zile, în vederea evitării eventualelor recidive, care pot apărea la întreruperea administrării.

Nu trebuie neglijate însă nici măsurile clasice terapeutice ca : badijonările cu violet de gențiană, cu albastru de metilen 1% sau cu glicerină boraxată, care, deseori, sînt suficiente, evitînd recurgerea la micostatice.

Enterocolita candidozică reclamă, pe lîngă tratamentul micostatic susținut (5 000 000—6 000 000 u. Stamicin/zi) și corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, calmarea durerilor abdominale.

Septicemiile candidozice răspund în mică măsură la tratamentul cu nistatin. În formele pulmonare, meningocerebrale și endocardice, micostaticul este ineficient, din cauză că nu pătrunde în țesuturile acestor organe. În aceste cazuri se recurge la Amfotericina B în doze mari, administrată pe cale parenterală, preferabil în perfuzie i.v. (i.m. rezultatele sînt mai puțin bune). Substanța realizează concentrații sanguine și tisulare mari și are capacitatea de a trece bariera hematoencefalică.

În vederea evitării — pe cît posibil — a accidentelor de tipul candidozei, este recomandabil să se aibă în vedere că incidența acestora este mai mare în cazul administrării antibioticelor concomitent cu corticoizi.

Suprainfecțiile cu germeni rezistenți constituie unul dintre accidentele de temut în terapia cu tetraciclină. De cele mai multe ori se selectează tulpini de stafilococ auriu, care pot produce manifestări gastroenterocolitice de gravitate extremă, sau de *Proteus* și piocianic, care produc infecții urinare sau septicemii rezistente în general la arsenalul terapeutic actual. În aceste cazuri, se impune intervenția de urgență, internarea în spital și efectuarea culturilor din produsele biologice, inclusiv a antibiogramei fiind imperios necesare. Conduita terapeutică va fi individualizată de la caz la caz.

Efectele iritante locale extradigestive (mucoase, tegumente) pot fi preîntîmpinate, reduse în intensitate sau chiar îndepărtate dacă :

— *injectarea i.v. a produsului respectiv se va face lent* (5—10 minute) și dacă se va schimba, de fiecare dată, vena în care se introduce antibioticul. Diluarea dozei pentru o priză într-o cantitate mare de solvent (500—1 000 ml) reduce pînă aproape la 0 riscul accidentelor tromboflebitice, apărute ca urmare a acțiunii iritante a tetraciclinei asupra endovenei.

Întrucît nu este posibilă administrarea frecventă a antibioticului în perfuzie (în cazurile în care calea parenterală este absolut indicată), se poate ca una din prizele zilnice să fie administrată în perfuzie i.v. Acest mod de administrare, pe lîngă dezavantaje (imobilizarea bolnavului timp de cîteva ore zilnic, supraîncărcarea circulației cu o cantitate de lichide etc.), are și o serie de avantaje care îi conferă superioritatea față de administrarea parenterală (realizează concentrații sanguine constante, acțiune prelungită cu cîteva ore în plus).

Scanned with OKEN Scanner

— *Se va evita administrarea sub formă de aerosoli, de unguente oftalmice* sau administrarea *pe cale rectală* (în acest din urmă caz antibioticul îşi exercită numai acţiunea iritantă, cea antimicrobiană fiind nulă, din cauza slabei absorbţii prin mucoasa rectală).

Reacţiile de sensibilizare pot fi prevenite prin evitarea contactului pe suprafaţa mare sau timp îndelungat a tetraciclinei. Aceasta se poate realiza prin abstinenţa de la folosirea tetraciclinei în unguente cutaneo-mucoase, aerosoli etc. O dată declanşate, manifestările de sensibilizare pot retroceda spontan sau sub tratament antihistaminic (prometazina — Romergan — avînd acţiunea cea mai puternică) sau antialergic (clorură de calciu, hiposulfit de sodiu, adrenalină etc.), în funcţie de forma de manifestare a sensibilizării. Rareori se impune întreruperea tratamentului cu tetraciclină.

Fotosensibilizarea constituie un accident serios, care, pe lîngă oprirea tratamentului, necesită şi contraindicarea lui pentru toată viaţa, impunînd măsuri restrictive în ceea ce priveşte terapia heliomarină.

Efectele toxice asupra fanerelor trebuie avute totdeauna în vedere, în cazul administrării tetraciclinelor la gravide şi femei care alăptează, deoarece concentraţia antibioticului în sîngele fetal poate fi 1/4 pînă la 3/4 din cea maternă, iar în lapte pînă la 1/4 din aceasta. La aceste categorii de persoane se va recurge la doze mici şi în cure scurte de tetracicline, la nevoie continuîndu-se cu un alt antibiotic cu spectru antimicrobian asemănător. Din aceste motive, la nou-născut este contraindicat tratamentul cu antibiotice din grupul tetraciclinei.

Aceleaşi precauţii se vor avea în vedere la copiii mici, la care tetraciclinele se recomandă cu foarte mare uşurinţă şi pentru afecţiuni care nu necesită neapărat acest antibiotic.

O dată produsă, colorarea fanerelor persistă foarte multă vreme, iar decolorarea se face lent şi incomplet. Întîrzierea sau inhibarea creşterii oaselor poate fi dăunătoare la copii (cu toate că teoretic este potenţial dăunătoare pînă la vîrsta de 20—22 de ani, cînd se opreşte procesul de creştere a oaselor în lungime).

De asemenea, se impune atenţie în perioada de apariţie şi dezvoltare a dentiţiei definitive.

În toate aceste cazuri, la cel mai mic semn care ar trăda existenţa acestui accident terapeutic, se va întrerupe tratamentul şi, dacă va fi nevoie, va putea fi reluat abia după depăşirea vîrstei critice.

CLORAMFENICOLUL

Efectele secundare nedorite ale cloramfenicolului sînt legate unele de calea de administrare, de durata şi modul de administrare a medicamentului, posologie, vîrsta bolnavului, iar altele sînt independente de aceste condiţii (riscuri imprevizibile).

Manifestările digestive sînt rar întîlnite în terapia cu cloramfenicol, ele constînd din : *greţuri, vărsături* (apoase sau, uneori, bilioase), *diaree* (rareori), *prurit anal, balonări.* Faptul că ele apar numai la admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrarea orală a antibioticului sugerează că mecanismul de producere a acestor accidente este iritativ (iritația mucoasei gastro-intestinale și anale). Structura chimică a cloramfenicolului (derivat nitrobenzenic) poate explica acțiunea iritantă asupra mucoasei digestive, fiind cunoscută acțiunea iritantă locală (în special asupra mucoaselor), exercitată de toate substanțele cu nucleu benzenic. În plus, mai intervine și disbacterioza produsă de tratament, diareea fiind expresia unei iritații (sau chiar inflamații) a mucoasei ileojejunale sau a intestinului gros, produsă de germenii rezistenți la cloramfenicol.

Ca o particularitate a acțiunii iritante digestive a cloramfenicolului se menționează *glosita* (în afara candidozei), caracterizată prin hiperemie, hipertrofia papilelor linguale, tumefierea și apariția unei colorații negre a limbii. Această eventualitate este foarte rară și se întîlnește mai ales la bolnavii care au fost supuși unui tratament îndelungat cu cloramfenicol ; este interpretată ca o manifestare de sensibilizare a mucoasei linguale la antibiotic. Mai frecvent se constată *stomatite, faringite* și *infecții rino-faringiene* cu *Candida albicans,* care apar după prima săptămînă de tratament.

Manifestările digestive sînt mai puțin importante decît la tetracicline ; în general nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile alergice cutanate, rar întîlnite, dar posibile în cursul tratamentului cu cloramfenicol, se pot manifesta diferit, de la *urticarie* și alte *erupții cutanate,* pînă la *fotosensibilizare.* În acest ultim caz, bolnavii pot rămîne sensibili toată viața la acțiunea razelor solare, manifestările cutanate putînd apărea cu ocazia expunerii la soare, chiar la mulți ani de la întreruperea tratamentului cu antibiotice. În aceste cazuri este absolut necesar să se atragă atenția bolnavului asupra acestei eventualități (mai mult neplăcute decît grave) și să fie contraindicată cura heliomarină. Acest accident este mult mai rar întîlnit decît la alte antibiotice și, spre deosebire de acestea, poate apărea și numai după administrare orală.

Menționăm ca accidente cunoscute recent, **colorarea în negru-cenușiu a tegumentelor** (uneori și a mucoaselor) la sugarii și copiii mici (sindromul Gray) care au fost supuși unui tratament cu cloramfenicol sau ale căror mame au primit tratament cu acest antibiotic (cloramfenicolul fiind foarte difuzibil, trece ușor în lapte, putînd realiza, la sugari, concentrații sanguine crescute).

Manifestările clinice ale accidentelor cloramfenicolului la nou-născut sînt de ordin digestiv : *vărsături* și *diaree,* care duc la *deshidratare intensă, hipertermie* și *colaps,* iar biologic acestea se traduc prin : retenție azotată, hiperpotasemie, acidoză. Colorarea în gri-cenușiu sau negru a tegumentelor și mucoaselor este, în general, element de prognostic grav, traducînd, pe de o parte, imposibilitatea glicuronoconjugării hepatice a cloramfenicolului, iar pe de altă parte, imposibilitatea eliminării renale a antibioticului din cauza oliguriei fetale, care duce la depunerea lui în tegumente și mucoase.

Incidența crescută a accidentelor toxice produse de cloramfenicol la nou-născut, la care toxicitatea este de 14 ori mai mare decît la adult,

Scanned with OKEN Scanner

impune interzicerea administrării cloramfenicolului în primele două luni de viață a copilului.

În mecanismul de producere a acestei colorări cutaneo-mucoase sînt incriminați doi factori :

— sensibilizarea pielii la antibiotic ;

— imaturitatea enzimatică a sugarului sau a copilului mic.

Este vorba de scăderea activității glucuroniltransferazei (enzima responsabilă de conjugarea bilirubinei), care nu poate neutraliza cloramfenicolul prin glucuronoconjugare, astfel încît, acesta se depune în tegumente, unde este oxidat într-un compus de culoare închisă, pînă aproape de negru.

Manifestările neurotoxice recunoscute și descrise după 10 ani de utilizare clinică (probabil în legătură cu abuzul în utilizare) a cloramfenicolului impun prudență în administrarea antibioticului la sugari și copiii mici, ca și la bolnavii cu afecțiuni ale urechii interne. În acest sens este bine să se aibă în vedere posibilitatea afectării nervilor acustic și optic.

A. *Ototoxicitatea* descrisă în unele cazuri a fost demonstrată experimental pe animale (cobai, cîini) prin aplicarea pe urechea internă a pulberii de cloramfenicol. Se manifestă prin scăderea acuității auditive, care se face în mod neselectiv, pentru toate frecvențele. Apariția acestor incidente la scurt interval de la începerea tratamentului (după 24 de ore) sugerează o sensibilitate particulară a cohleii (partea acustică) la acest antibiotic. De menționat că nu s-au citat manifestări neurotoxice ale nervului vestibular.

B. Asupra *nervului optic* s-au descris, în ultimul timp, efecte secundare nedorite în timpul tratamentului cu cloramfenicol, acestea fiind întîlnite aproape în exclusivitate la copii. Ele se manifestă prin scăderea acuității vizuale și scotom central bilateral ; la examenul fundului de ochi se constată : ștergerea conturului papilar, hemoragii retiniene și stază venoasă. În general, apariția acestor accidente este de prognostic infaust, ele asociindu-se, în mod obișnuit, cu alte manifestări toxice produse de cloramfenicol.

Starea de euforie, care este în general de mică importanță, nu numai că nu deranjează, dar, deseori, poate contribui la ridicarea moralului bolnavului. Mecanismul de producere nu este lămurit ; este incriminată acțiunea stimulantă a sistemului nervos central, exercitată de cloramfenicol sau de către toxinele eliberate mai ales la începutul tratamentului, prin acțiunea distructivă asupra germenilor, exercitată de antibiotic.

Accidentele hematologice sînt — poate — cele mai rare, dar cele mai de temut în cursul tratamentului cu cloramfenicol.

Datele din literatură, diferind de la un autor la altul, semnalează apariția accidentelor hematologice de la 1/400 000 cazuri pînă la 1/10 000 cazuri. Dacă ultima cifră este reală, se impune ca aceste accidente să fie avute în vedere în orice situație în care se recomandă antibioticul.

Indiferent de frecvența cu care apar accidentele hematologice, s-a constatat că acest risc este crescut în următoarele situații :

Scanned with OKEN Scanner

— asocieri ale cloramfenicolului cu alte substanţe mielotoxice (de exemplu hidantoina) ;

— existenţa unei leziuni hepatice sau renale, la care conjugarea hepatică deficitară a cloramfenicolului sau excreţia diminuată accentuează toate efectele nocive, dar mai ales pe cele hematologice ;

— administrări de doze mari (în general peste 30 g în administrare continuă) sau timp îndelungat ;

— tratamentul intermitent, repetat de numeroase ori (aşa cum se mai practică încă în unele afecţiuni infecţioase recidivante, respiratorii sau urinare).

Accidentele hematologice sînt expresia acţiunii deprimante exercitate de cloramfenicol asupra hematopoiezei. Cu toate că depresiunea hematopoiezei se exercită asupra tuturor celor trei serii de elemente figurate care îşi au geneza în măduvă (leucocite, hematii şi trombocite), cele mai frecvent întîlnite sînt *agranulocitoza* şi *pancitopenia.*

Mecanismul prin care se produc accidentele hematologice în timpul tratamentului cu cloramfenicol nu este complet elucidat.

Pe plan morfologic, efectul toxic al cloramfenicolului asupra seriei roşii se traduce prin apariţia a numeroase vacuole în eritroblaşti, care duc la diminuarea şi chiar la oprirea maturaţiei eritroblaştilor şi proeritroblaştilor (inhibarea procesului de încărcare cu hemoglobină a celulei), iar asupra seriei albe, prin blocarea maturaţiei şi diviziunii heteroplastice a elementelor seriei mieloblastice (mieloblaşti, promielocite, mielocite). În cazurile de pancitopenie, efectul mielotoxic al cloramfenicolului se poate manifesta în diferite grade, de la hipoplazie moderată pînă la aplazie medulară.

Instalarea acestor manifestări se face în general repede, de cele mai multe ori la foarte scurt timp de la începerea tratamentului (2—3 zile) şi rareori după un timp mai îndelungat.

O serie de date experimentale (pe animal, pe culturi de ţesuturi etc.) pledează pentru intervenţia antibioticului în metabolismul acizilor nucleici ai celulelor medulare. Cloramfenicolul împiedică sinteza proteinelor (încorporarea aminoacizilor în proteinele celulare), ca urmare a perturbărilor produse în sinteza acizilor ribonucleici, şi anume prin alterări în cuplarea ARN-mesager. De fapt, acest mecanism stă şi la baza acţiunii sale antimicrobiene, ceea ce îi conferă şi acţiunea predominant bacteriostatică.

Alte ipoteze consideră că structura nitrobenzenică a cloramfenicolului este responsabilă de efectele toxice medulare. Dacă este adevărat că aproape toţi derivaţii benzenici şi nitrobenzenici au efect deprimant medular, nu este mai puţin adevărat că, modificînd molecula cloramfenicolului, păstrînd însă nucleul nitrobenzenic, acesta îşi pierde toxicitatea.

Teoria imunologică a efectului toxic medular al cloramfenicolului (celulele imunologic competente suferă modificări sub influenţa tratamentului cu cloramfenicol, încît celulele medulare normale apar ca străine faţă de acestea) nu are o justificare umorală pînă în prezent. Şi chiar aşa stînd lucrurile, intervenţia iniţială a cloramfenicolului asupra

Scanned with OKEN Scanner

elementelor imunologic competente se exercită, la nivel biochimic, tot asupra secvenței ARN — proteine.

Punctul de vedere care consideră că sensibilitatea crescută a unor persoane la cloramfenicol se datorește unei deficiențe enzimatice congenitale are ca argumente apariția precoce a acestor accidente și faptul că printre bolnavii cu leziuni medulare proporția de manifestări alergice este de 20%.

Reacția de exacerbare Jarisch-Herxheimer, caracterizată prin apariția de manifestări de tip encefalopatic (accese convulsive generalizate, obnubilare, confuzie, evoluînd pînă la comă), însoțite de colaps. Aceste manifestări apar mai ales la începutul tratamentului febrei tifoide, ca urmare a lizei microbiene brutale după doze mari de cloramfenicol. Ele erau mai frecvente înainte, atît din cauza numărului mare de cazuri de febră tifoidă, cît și din cauza dozelor mari folosite. Astăzi, accidentele de acest fel sînt foarte rare.

Disbacterioze, prin favorizarea infecțiilor cu germeni rezistenți la cloramfenicol și în special a celor din genul *Monilia (Candida albicans).* Este un aspect general al antibioticelor, fără ca cloramfenicolul să aibă vre-o particularitate în acest sens.

TRATAMENT

În instituirea tratamentului cu cloramfenicol trebuie să se țină seama de cîteva elemente foarte importante :

— infecțiile cu germeni sensibili *numai la cloramfenicol* sînt foarte puține : febra tifoidă și unele salmoneloze — forme severe. În rest, toate celelalte infecții (cu *H. influenzae, Esch. coli,* stafilococi, rickettsii, virusuri) sînt fie la fel de sensibile, fie chiar mai sensibile la alte antibiotice, dar care sînt mai puțin toxice decît cloramfenicolul ;

— evitarea administrării cloramfenicolului la femeile care alăptează, la sugari și copiii mici ;

— în cazul indicațiilor absolute ale cloramfenicolului se recomandă, pe cît posibil, tratamentul cu doze moderate și pe o durată scurtă ; se vor evita administrările ulterioare. Se vor avea în vedere în stabilirea dozei totale și eventualele tratamente efectuate anterior cu acest antibiotic ;

— în cazurile de neutropenie, trombocitopenie sau de anemie hiporegenerativă de cauză necunoscută, se va renunța la administrarea cloramfenicolului ;

— în cazul utilizării cloramfenicolului se va cerceta, săptămînal, evoluția seriilor roșie, albă și trombocitară, iar la sfîrșitul tratamentului (dacă este posibil și la un interval după aceea), acuitatea vizuală.

O dată declanșate, efectele secundare nedorite apărute în timpul tratamentului cu cloramfenicol trebuie reduse la minimum, pentru a putea, cînd este cazul, să se continue tratamentul și să se reducă riscul apariției efectelor mielotoxice.

Manifestările digestive pot fi prevenite prin administrarea antibioticului după masă, iar noaptea, după ingerarea unui pahar

Scanned with OKEN Scanner

(200—250 ml) de lapte dulce (ceea ce constituie un argument în plus pentru acţiunea iritantă digestivă a cloramfenicolului). Rareori este nevoie de un antiacid (carbonat de calciu în doze mici, Ulcerotrat etc.).

Manifestările alergice, cînd sînt de mică intensitate, nu au nevoie de un anumit tratament. Accidentele alergice majore nu răspund la nici un tratament.

Neurotoxicitatea scade prin administrarea de fenilalanină — aminoacid esenţial —, care în doză de 100 mg/kilocorp are capacitatea de a readuce spre normal sinteza de proteine perturbată de către cloramfenicol, putînd duce la retrocedarea manifestărilor toxice. De altfel, este cunoscută capacitatea fenilalaninei de a reduce toxicitatea şi a altor substanţe. Astfel, sarcolizina (combinaţie dintre azotiperită şi fenilalanină) este mult mai puţin toxică decît azotiperita singură.

Euforia din cursul tratamentului cu cloramfenicol, care este destul de frecventă, dar foarte rar remarcată, aproape niciodată nu trebuie tratată. Dacă, totuşi, devine supărătoare pentru bolnavi sau pentru cei din jur, poate fi redusă cu doze mici de hipnotice (dormital, fenobarbital, ciclobarbital etc.).

Accidentele hematologice sînt numai în parte reversibile, şi anume cele care interesează seria roşie sau cea trombocitară. O dată cu întreruperea tratamentului cu cloramfenicol, manifestările clinice diminuă, iar apoi se normalizează şi tabloul hematologic. Rareori, este nevoie să se recurgă la administrarea de factori de maturaţie sau de terapie marţială. În schimb, însă, siderarea măduvei pe seria granulocitară şi mai ales pe toate trei seriile este de o gravitate extremă. De cele mai multe ori, tratamentul substitutiv, cel antibiotic şi corticoid rămîn fără rezultat.

Reacţia de exacerbare poate fi evitată prin administrarea de doze medii de antibiotic, iar în cazul declanşării ei se vor trata simptomatic : colapsul cu vasopresoare sau derivaţi solubili de hidrocortizon, iar manifestările neurologice cu substanţe adecvate.

Disbacterioza trebuie analizată cu multă atenţie şi mult discernămînt, în vederea stabilirii atitudinii terapeutice. În orice caz, trebuie reţinută ideea că numai puţine disbacterioze trebuie tratate, în majoritatea cazurilor stabilindu-se un echilibru microbian convenabil. Cînd infecţia micotică este supărătoare (stomatită, enterocolită etc.), se va trata corespunzător (a se vedea „Tetracicline").

În concluzie, date fiind valoarea terapeutică limitată a cloramfenicolului (deoarece puţine sînt infecţiile care necesită tratament exclusiv cu acest antibiotic), cît şi consumul nejustificat de mare, în special în tratamentul ambulator, considerăm necesară limitarea folosirii lui.

GRUPA ERITROMICINEI

În această grupă sînt incluse 4 antibiotice extrase din diferite specii de *Streptomyces*, care au structură chimică asemănătoare (inele lactonice

Scanned with OKEN Scanner

mari, denumite macrolide, legate glicozidic cu dimetil sau dimetilaminozaharuri), spectru de acțiune asemănător (sînt active în special asupra germenilor gram-pozitivi) și dau rezistență încrucișată. Acestea sînt :

— Eritromicina, extrasă din culturile de *Streptomyces erytreus ;*

— Spiramicina (Rovamicina), produsă de *Streptomyces ambofaciens;*

— Oleandomicina, produsă de *Streptomyces antibioticus ;*

— Carbomicina (Magnamicina), extrasă din *Streptomyces halstedii.*

Aceste antibiotice, care au același spectru de acțiune ca și penicilina, sînt păstrate ca antibiotice de rezervă. Pe lîngă spectrul lor de acțiune, au avantajul unei toleranțe foarte bune din partea organismului și al efectelor secundare nedorite minime. Accidentele pe care le produc aceste antibiotice sînt de ordin iritativ local, legate de *acțiunea iritantă directă* a substanțelor asupra țesuturilor cu care vin în contact pînă la absorbția lor în sînge.

În cazul administrării parenterale, acțiunea iritantă se exercită asupra masei musculare și a formațiunilor anatomice învecinate, iar în cazul administrării i.v., asupra endovenei.

Injectarea i.m. produce *dureri,* indiferent de masa musculară în care se introduce antibioticul și de profunzimea injecției. De aceea Spiramicina nu se administrează parenteral, iar Carbomicina și Eritromicina numai excepțional. Oleandomicina, sub formă de săruri clorhidrice sau fosfatice, fiind mai puțin iritantă pentru țesutul muscular decît celelalte antibiotice din această grupă este singura care se administrează curent pe această cale.

Injectarea i.v. poate produce *iritații ale endovenei cu tromboflebite* consecutive, fapt care limitează administrarea pe această cale a acestor antibiotice. Din cauza iritației puternice pe care o provoacă, Carbomicina și Spiramicina nu se administrează pe această cale. Oleandomicina și Eritromicina se pot administra i.v., prima sub formă de triacetil, clorhidrat sau fosfat, iar cea de a doua sub formă de glucoheptonat sau lactobionat. Pentru a reduce cît mai mult iritația produsă de Eritromicină asupra endovenei se preferă administrarea în perfuzie lentă, solventul fiind apa distilată sau soluția de glucoză 5%. Soluția clorurosodică izotonică este contraindicată, deoarece precipită substanța activă.

Administrarea pe cale externă a acestor antibiotice nu produce iritații asupra tegumentelor, nici asupra mucoaselor conjunctivală sau anorectală. De aceea sînt bine suportate unguentele oftalmice și cutanate cu Eritromicină și cu Spiramicină, ca și supozitoarele cu Spiramicină. În plus, manifestările alergice, care apar în general frecvent după administrarea externă a antibioticelor, sînt foarte rare în aceste cazuri și de mică importanță. Cazurile citate în literatură se referă la manifestări cutanate (erupție eritematoasă sau urticariană), care au fost ușoare și au dispărut repede.

Iritația asupra tubului digestiv se manifestă prin *grețuri, vărsături, colici abdominale, diaree.* Aceste manifestări sînt datorite acțiunii iritante asupra mucoasei gastrice și intestinale exercitată de nucleul de bază (macrolide), comun celor 4 antibiotice.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru că Eritromicina este inactivată în mediul acid, în vederea evitării inactivării sale de către sucul gastric se administrează în drajeuri cheratinizate, care eliberează substanța activă numai în mediul intestinal alcalin. De asemenea, se pot folosi săruri ale antibioticului care sînt insolubile și rezistente la acțiunea acizilor, respectiv a sucului gastric.

Astfel, se folosesc propionatul și stearatul de eritromicină, pentru prepararea tabletelor, iar etilcarbonatul, etilsuccinatul sau propionillaurilsulfatul de eritromicină, pentru prepararea pulberilor sau granulelor aromatizate pentru copii. În cazul în care drajeurile enterosolubile de eritromicină sînt zdrobite, acestea pot fi administrate în asociere cu bicarbonat de sodiu 3—5 g, pentru a neutraliza aciditatea gastrică și a evita inactivarea eritromicinei.

Oleandomicina și Spiramicina, nefiind inactivate de către sucul gastric, nu necesită prezentarea lor în forme enterosolubile sau ca săruri insolubile în stomac.

În general acțiunea iritantă digestivă este mai mică, atunci cînd preparatul respectiv se administrează după masă.

Merită remarcat faptul că nici unul dintre antibioticele din grupa eritromicinei nu produce manifestări de dismicrobism intestinal după administrare orală. Faptul că flora intestinală gram-pozitivă este sensibilă la acțiunea antibioticelor din grupa eritromicinei explică de ce flora coliformă nu este influențată și de ce nu apar infecții cu stafilococi rezistenți în cursul acestui tratament. Tot din acest motiv nu apar manifestări candidozice în cursul tratamentului oral cu eritromicine.

Acțiunea hepatotoxică citată pentru propionileritromicină și pentru triacetiloleandomicină nu a fost verificată în practică.

RIFAMICINELE *

Grupa rifamicinelor cuprinde o serie de substanțe dotate cu acțiune antibiotică, produse de un microorganism izolat din solul Coastei de Azur, *Streptomyces Mediteranei nova species*. Principiile active naturale au fost denumite cu literele A, B, C, D, E, dintre care rifamicina B este cea mai ușor de obținut (în stare aproape pură) și cea mai activă. Plecîndu-se de la derivații naturali, s-au obținut, prin semisinteză, derivați cu acțiune antimicrobiană superioară și cu reduse efecte secundare nedorite. Astfel s-au obținut : Rifamicina SV (Rifocin), Rifamicina M (Rifamida), care, din punct de vedere chimic, este dietilamida rifamicinei B și Rifampicina, care este derivatul 3-(4-metil-piperazinil-iminometil) al rifamicinei SV.

Spectrul larg al acțiunii acestor antibiotice asupra germenilor gram-pozitivi : *Corynebacterium diphteriae* și *Clostridium*, germeni gram-negativi : *Klebsiela, Proteus, Pseudomonas*, cît și asupra stafilococului, precum și acțiunea antituberculoasă evidentă (asemănătoare cu a H.I.N.) sînt caracteristici care situează rifamicinele pe un plan superior multor antibiotice.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toată valoarea antimicrobiană deosebită a acestor antibiotice, utilizarea lor terapeutică este limitată, din cauza rezistenței microbiene pe care o pot produce și, în parte, din cauza modului lor de administrare.

Rezistența microbiană constituie cel mai important efect secundar nedorit al antibioticelor din grupa rifamicinelor, atît a celor naturale, cît și a celor produse prin semisinteză. Rifamicinele, și în special Rifampicina, determină selecționarea rapidă a mutantelor bacteriene foarte rezistente (rezistență „într-o singură treaptă"), atît printre tulpinile de stafilococ, cît și printre cele de bacili Koch.

Acest tip de acțiune este comun tuturor antibioticelor cu structură oligozaharidică (Streptomicină, Kanamicină, Neomicină, Aminosidină, Paromomicină). Spre deosebire de acestea, rifamicinele nu au efectele toxice ale acestora. Constatarea acestui efect secundar nedorit impune atenție deosebită în cazul tratamentului cu oricare dintre derivații acestui grup de antibiotice.

În afecțiunile produse de germenii sensibili, tratamentul cu rifamicine este recomandabil să fie de scurtă durată, eventual în cure scurte, în pauza dintre ele putîndu-se administra un alt antibiotic. Întrucît nu dau rezistență încrucișată cu alte antibiotice, se poate recurge la oricare din antibioticele active în infecția respectivă.

Se pot face, de asemenea, tratamente asociate, în care, pe lîngă rifamicină, să se administreze încă un antibiotic activ asupra germenilor cauzali ; acest mod de administrare are ca rezultat, așa cum au arătat cercetările de laborator și cele clinice, scăderea vitezei de instalare a rezistenței.

În tratamentul tuberculozei, asocierea a încă 1—2 substanțe tuberculostatice este imperios necesară, în vederea evitării producerii tulpinilor rezistente, aceasta cu atît mai mult cu cît administrarea exclusiv pe cale orală a Rifampicinei (care are acțiunea cea mai puternică) nu poate asigura totdeauna concentrații sanguine constante ale antibioticului. Tot din aceleași motive se impune mult discernămînt în cazul administrării rifamicinelor în tratamentul pneumopatiilor acute în care există suspiciunea unei eventuale infecții tuberculoase. Unii autori recomandă chiar renunțarea de principiu la aceste antibiotice în tratamentul afecțiunilor bronho-pulmonare acute care beneficiază, în măsură cel puțin egală, de alte antibiotice.

Tulburările digestive constatate în cursul tratamentului cu rifamicine sînt rare, de intensitate mică și nu necesită, practic, niciodată întreruperea tratamentului. Ele constau în *grețuri*, uneori *vărsături* apoase, *senzația de arsuri epigastrice* și, foarte rar, *diaree*.

Apariția lor s-a constatat mai ales după Rifampicină *per os* (de altfel este singurul preparat din această clasă care se administrează oral, celelalte două fiind administrate exclusiv parenteral : i.m. și i.v.). Acest fapt sugerează un mecanism iritativ în producerea tulburărilor digestive, comun tuturor antibioticelor cu spectru larg care se administrează oral. Este cu atît mai plauzibil acest punct de vedere, cu cît, pentru asigurarea unei resorbții maxime și constante a Rifampicinei, se recomandă ca

Scanned with OKEN Scanner

aceasta să se administreze înainte de masă, în care caz acțiunea iritantă asupra mucoasei gastroduodenale este mai accentuată.

În general intensitatea mică, diminuarea progresivă, chiar în condițiile continuării tratamentului, a tulburărilor digestive nu ridică probleme deosebite.

Manifestările alergice sînt foarte rar întîlnite și de mică importanță. Astfel pot apărea *erupții eritematoase sau urticariene* care nu sînt supărătoare și nu necesită medicație specială, întrucît cedează spontan. Nu s-au citat cazuri grave de manifestări alergice, ca în cazul altor antibiotice cu spectru larg.

Rifamicinele nu au efecte toxice asupra aparatului acustic-vestibular, asupra sistemului nervos sau asupra rinichiului. De asemenea, se consideră că *nu au acțiune hepatotoxică*, fapt pentru care aceste antibiotice se folosesc în tratamentul afecțiunilor inflamatoare ale căilor biliare intra- și extrahepatice, cu atît mai mult cu cît ele se elimină prin bilă sub formă activă și în concentrații foarte mari (în special Rifamicina SV). Faptul că 25% din cantitatea de antibiotic eliminată de ficat este reabsorbită prin circulația portală și reeliminată, realizînd un adevărat ciclu enterohepatic, permite reducerea dozelor în tratamentul infecțiilor biliare, în comparație cu cele folosite în alte afecțiuni.

Întrucît există o competiție între eliminarea biliară a rifamicinelor și a pigmenților biliari (care au comun același ciclu enterohepatic) și a bromsulfonftaleinei, se impune prudență în administrarea acestor antibiotice la bolnavii cu insuficiență hepatică.

Lipsa de solubilitate a Rifampicinei (ceea ce impune administrarea ei numai pe cale orală), precum și inactivarea celorlalte două preparate (Rifamicina SV și Rifamicina M) în tubul digestiv — fapt pentru care acestea se administrează numai parenteral sau extern — grevează în mod semnificativ asupra unei largi utilizări terapeutice.

În cazul Rifampicinei nu poate fi complet valorificat efectul său tuberculostatic, din cauza administrării exclusive pe cale orală. Imposibilitatea administrării *per os* a celorlalți doi derivați din această clasă constituie, de asemenea, un factor care limitează oarecum indicațiile lor terapeutice, tratamentul corect putîndu-se efectua numai în spital, deoarece antibioticul este administrat la interval de 6—8—12 ore.

Lipsa efectelor nefrotoxice și eliminarea urinară sub formă activă face ca rifamicinele, în special Rifampicina, care realizează concentrațiile urinare cele mai crescute, să fie de un real folos în tratamentul infecțiilor urinare.

KANAMICINA
(Kantrex, Resistomicina)

Antibiotic de excepție, extras din *Streptomyces kanamiceticus*, kanamicina este de un real folos în tratamentul unor infecții rezistente la alte antibiotice : stafilococii, infecții urinare, infecții intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate că are acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra unei vaste game de germeni gram-pozitivi, utilizarea sa terapeutică este redusă din cauza efectelor secundare nedorite care îi limitează administrarea la cîteva zile sau chiar o contraindică formal. Dintre acestea, nefrotoxicitatea și neurotoxicitatea sînt cele mai importante.

Manifestările renale sînt cele mai frecvente și cele care limitează, în cea mai mare măsură, indicațiile clinice ale acestui valoros antibiotic. Ele sînt cu atît mai grave, cu cît, în lipsa manifestărilor clinice care traduc afectarea renală, leziunile pot evolua, ajungînd, în cazurile grave, la insuficiență renală acută. De aceea este necesară investigarea completă a funcțiilor renale în timpul și după încetarea tratamentului cu kanamicină, recomandabil la 3—4 zile interval, în vederea sesizării momentului în care apar semnele de alterare funcțională renală și a luării măsurilor de precauție, care se impun.

Astfel, după primele 3—4 zile de tratament pot apărea cilindrurie cu cilindri granuloși și hialini, proteinurie moderată și hematurie, tulburări care, în general, persistă tot timpul tratamentului și dispar la scurt interval după întreruperea acestuia. Este tulburarea renală cea mai frecventă și cea mai puțin gravă care se constată la majoritatea bolnavilor cărora li se instituie acest tratament. La apariția modificărilor urinare se impune atenție, în vederea menținerii unei diureze superioare celei normale, care este capabilă să evite agravarea acestora și continuarea tratamentului. Constatarea unei incidențe crescute a accidentelor renale și a unui paralelism între intensitatea acestora și durata tratamentului a dus la recomandarea limitării tratamentului cu kanamicină la 15 zile. În cazul în care tratamentul continuă după această perioadă, tulburările urinare se accentuează, apar modificări biologice, care traduc o retenție azotată : creșterea azotului total neproteic, a ureei și oligurie, care poate duce la insuficiența renală acută.

Mecanismul de producere a tulburărilor renale apărute în timpul tratamentului cu kanamicină este complex. Faptul că ele apar cu gravitate mai mare la bolnavii la care în antecedente se recunosc diferite afecțiuni sau disfuncții renale, ca și la cei care în prealabil au urmat tratament cu alte antibiotice nefrotoxice (Neomicina, Bacitracina, Polimixina B, Viomicina) atrage atenția asupra efectelor rezultate din cumularea acțiunii toxice a acestor antibiotice, rinichiul constituind, în aceste cazuri, locul de minoră rezistență.

Proteinuria cu proteine cu greutate moleculară cuprinsă între 100 000 și 150 000 denotă afectarea glomerulară, cu creșterea permeabilității pentru proteine, care permite trecerea prin filtrul glomerular a proteinelor cu greutate moleculară mai mare decît cele care se filtrează în mod normal (60 000).

Hematuria traduce, de asemenea, creșterea permeabilității membranei glomerulare, care permite trecerea în tubii renali a unui număr mult mai mare de hematii decît normal.

Cilindruria cu cilindri hialini și granuloși reflectă afectarea tubulară renală importantă, care evoluează concomitent cu alterările funcționale glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia şi evoluţia modificărilor funcţionale renale, care evidenţiază participarea concomitentă a tulburărilor glomerulare şi tubulare, se datoresc acţiunii toxice directe exercitată de kanamicină, atît asupra celulelor membranei glomerulare, cît şi asupra celulelor tubulare. În acest sens, pledează faptul că antibioticul se elimină prin filtrare glomerulară, concentraţia urinară fiind de 30 pînă la 70 de ori mai mare decît cea sanguină. Se poate recupera în urină 50% din cantitatea de antibiotic administrată pe cale intramusculară şi 80% din cea administrată intravenos. Concentraţia mare de antibiotic la nivelul rinichiului produce modificări de intensitate diferită, de la iritaţie şi inflamaţie, pînă la necroze celulare glomerulare şi tubulare. Evoluţia leziunilor este progresivă, paralelă cu durata tratamentului, putînd evolua pînă la insuficienţă renală acută. Reversibilitatea leziunilor — modalitate evolutivă curentă a acestor cazuri — este legată de întreruperea tratamentului, deci de îndepărtarea factorului care exercită acţiunea toxică celulară glomerulotubulară.

Menţinerea unei diureze care să permită diluarea antibioticului într-o cantitate mai mare de lichid contribuie la reducerea acţiunii nefrotoxice şi la continuarea tratamentului (în limitele celor două săptămîni). De aceea urmărirea zilnică a raportului *ingesta-excreta* este absolut necesară în timpul tratamentului. Se va ţine seamă, în acest sens, de faptul că, dacă oliguria nu modifică acţiunea antimicrobiană a kanamicinei, ea îi creşte însă foarte mult efectul nefrotoxic, precipitînd evoluţia spre insuficienţă renală acută.

Pentru evitarea accidentelor renale, tratamentul cu kanamicină este contraindicat de principiu la bolnavii cu afecţiuni renale glomerulare sau tubulare în antecedentele imediate sau chiar în cele îndepărtate. La cei care au urmat tratament cu alte antibiotice cu adresabilitate renală, se impune multă prudenţă în administrarea kanamicinei şi urmărirea atentă a funcţiilor renale în timpul tratamentului cu kanamicină, dacă aceasta este absolut indispensabilă.

Acţiunea neurotoxică a kanamicinei este de un tip particular : indiferent de concentraţia sanguină, ea nu pătrunde niciodată în nervi. Leziunile pe care le produce asupra perechii a VIII-a de nervi cranieni apar ca manifestări toxice proprii ale acestui antibiotic, legate de sensibilitatea particulară a aparatului cohleovestibular faţă de kanamicină. Datele din literatură consemnează interesarea în măsură egală a aparatului cohlear şi a celui vestibular, tulburările auditive şi cele vestibulare fiind întîlnite în proporţii egale.

În general, aceste tulburări apar după administrarea timp îndelungat a kanamicinei (peste 30—40 de zile) sau la doze mai mari de 40—50 g.

În timpul tratamentului de durată maximă admisă actualmente (15 zile), de regulă nu apar tulburări acustice-vestibulare sesizate de bolnavi. Uneori, la sfîrşitul tratamentului, cercetarea funcţiilor cohleovestibulare poate evidenţia modificări discrete, care dispar complet la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Avînd în vedere însă faptul că încercările de reducere a neurotoxicităţii kanamicinei au rămas infructuoase şi că frecvenţa acestor acci-

Scanned with OKEN Scanner

dente — cînd se administrează doze mari şi timp mai îndelungat — este foarte mare (peste 80% din bolnavii trataţi), se impune mult discernămînt atît în indicarea acestui tratament, cît şi în stabilirea dozelor zilnice şi totale. Se va ţine, de asemenea, seama de faptul că acest efect se poate cumula cu cel produs de alte antibiotice (streptomicina, neomicina, viomicina), atît în cazul administrării lor simultane, cît şi consecutiv. Efectul cumulativ apare şi în cazul reluării tratamentului cu kanamicină.

Manifestările alergice sînt rar întîlnite în practica tratamentului cu acest antibiotic. S-au descris *erupţii eritematoase, urticariene* şi *febră medicamentoasă* de minimă importanţă care nu au împiedicat continuarea tratamentului, ele dispărînd spontan chiar în timpul acestuia. Mai frecvent s-a semnalat apariţia *eozinofiliei* după 5—7 zile de administrare, care persistă pe toată durata tratamentului şi uneori încă 7—14 zile de la întreruperea administrării kanamicinei.

Acţiunea iritantă este de foarte mică importanţă, manifestîndu-se prin *dureri la locul de administrare* (în cazul injecţiilor i.m.), *greţuri, vărsături* sau, rareori, *diaree* (în cazul administrării orale). Manifestările de ordin iritativ apar mai ales în tratamentele de lungă durată (peste 14 zile i.m. şi peste 4—5 zile în administrarea orală pentru sterilizarea tubului digestiv). Întrucît la doze moderate şi la durata maximă de 15 zile a tratamentului cu kanamicină aceste manifestări nu apar, nu sînt necesare precauţii deosebite.

S-au citat în literatură cîteva cazuri de *infecţii candidozice* apărute după tratamentul de lungă durată, la începutul introducerii sale în arsenalul terapeutic modern. La posologia recomandată actualmente nu s-a constatat acest efect secundar nedorit.

În utilizarea kanamicinei trebuie să se ţină seama de faptul că produce rezistenţă încrucişată cu antibioticele cu structură oligozaharidică : neomicina, aminosidina, streptomicina, paromomicina.

NEOMICINA
(Negamicina)

Antibiotic preparat din produşii de metabolism ai *Streptomyces fradiae,* este constituit dintr-un complex de substanţe înrudite (neomicina A, B, C), dintre care în clinică se foloseşte numai neomicina B, care are spectrul de acţiune asemănător cu al kanamicinei. Datorită spectrului său de acţiune, pe de o parte, şi efectelor toxice, pe de altă parte, neomicina constituie un antibiotic de excepţie în administrarea parenterală.

Efectele secundare nedorite ale neomicinei, cele care limitează mult utilizarea sa terapeutică, sînt nefrotoxicitatea, ototoxicitatea şi blocajul neuromuscular curarimimetic.

Acţiunea iritantă locală este foarte redusă, atît *în administrarea externă* pe tegumente şi mucoase, cît şi în administrarea intramusculară. Aplicaţiile locale ale neomicinei sau ale diferitelor preparate care conţin neomicină (în ultimul timp tot mai numeroase) sînt bine tolerate, fapt care lărgeşte mult sfera indicaţiilor folosirii acestor medica-

Scanned with OKEN Scanner

mente. Astfel, conjunctivitele, *orgelet*-ul, dermatozele infectate, arsurile, plăgile, ulcerele tegumentare beneficiază, în foarte mare măsură, de acest antibiotic. Valoarea sa terapeutică este crescută şi de faptul că puroiul, exsudatele patologice, produşii de creştere bacteriană sau enzimele nu inactivează neomicina. Pe de altă parte, rezistenţa fungilor la acţiunea neomicinei constituie un impediment în utilizarea sa pe cale externă şi chiar internă. Apariţia de micoze în leziunile pentru care s-a recomandat neomicina în aplicaţii locale impune aplicarea unor măsuri eficace, atît sub aspect local, cît şi general. De remarcat că arsurile şi leziunile exudative răspund mai bine la soluţii decît la unguentele cu neomicină.

Iritaţia locală produsă în cazul *administrării intramusculare* se manifestă prin dureri la locul de injecţie, care sînt de mică importanţă şi care, în general, nu impun întreruperea tratamentului, dacă acesta este indicat pe cale parenterală (tuberculoza cu bacili rezistenţi la streptomicină şi la celelalte tuberculostatice).

Acţiunea iritantă asupra tubului digestiv, cînd substanţa se administrează pe *cale orală,* este puţin manifestă la posologia recomandată actualmente. Ea se caracterizează prin greţuri, anorexie, vărsături şi accelerarea tranzitului intestinal, cu producerea de scaune frecvente, moi. În general, tratamentul pe cale orală cu neomicină se recomandă să fie de scurtă durată, atît în vederea reducerii efectelor iritante asupra tubului digestiv, cît şi pentru evitarea dismicrobismului care apare după trei zile de tratament.

Modificările florei microbiene intestinale sînt, în general, rar întîlnite în practica medicală, cînd se respectă indicaţiile şi modul de administrare a neomicinei. Faptul că antibioticul nu are acţiune antifungică, că nu are, practic, nici o acţiune asupra bacteriilor anaerobe intestinale (*Clostridium* şi *Bacteroides*) şi nici antivirotică, limitează durata tratamentului pe cale orală în general la trei zile. După această dată, se produce creşterea excesivă a florei intestinale rezistente, mai importante fiind ciupercile şi *A. aerogenes*. Resorbţia infimă a neomicinei administrată pe cale orală (97% din cantitatea administrată se elimină prin scaun sub formă nemodificată) conferă antibioticului proprietăţi terapeutice utile în vederea sterilizării conţinutului intestinal. Astfel, ea este indicată în medicina internă în tratamentul encefalopatiei portale, pentru sterilizarea florei microbiene proteolitice intestinale.

Pentru evitarea apariţiei efectelor toxice în cazul administrării neomicinei pe cale orală, se va avea în vedere posibilitatea resorbţiei digestive masive a substanţei la bolnavii cu ocluzie intestinală şi la sugari. De aceea se impune multă prudenţă în cazul administrării antibioticului la aceste categorii de bolnavi.

În chirurgie, neomicina este utilizată pentru sterilizarea preoperatorie a tubului digestiv. Indiferent de indicaţie, durata tratamentului nu trebuie să depăşească 72 de ore, iar doza totală, 12 g (dozele mari de 10 g/zi, utilizate la începutul introducerii neomicinei în terapeutică, nu se mai folosesc astăzi).

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile urgente, se poate realiza sterilizarea tubului digestiv prin instilații intestinale cu soluție de neomicină 1% în soluție clorurosodică izotonică. Se va evita diluarea sa în soluție glucozată, deoarece glucoza (ca și cisteina de altfel) reduc, într-o oarecare măsură, activitatea neomicinei. Se pot folosi cantități de 800—1 000 ml din această soluție, avîndu-se în vedere să nu pătrundă în cavitatea peritoneală, deoarece doza de 0,5 g produce, în administrare intraperitoneală, blocaj neuromuscular.

Manifestările renale constituie efectul secundar nedorit al neomicinei care, împreună cu ototoxicitatea, limitează administrarea acestui antibiotic. Ele sînt cu atît mai importante, cu cît, la început, foarte mult timp nu au expresie clinică, interesarea renală fiind evidențială numai prin explorări funcționale sau diferite probe biologice. Astfel, apar : *albuminurie moderată, cilindrurie cu cilindri granuloși și retenție azotată.* Aceste alterări funcționale renale apar după administrarea parenterală a neomicinei și, în general, sînt reversibile dacă tratamentul nu depășește cîteva zile (maximum 10). După această dată, ele sînt ireversibile, chiar în condițiile întreruperii tratamentului. De menționat că efectul nefrotoxic al neomicinei se cumulează cu al altor antibiotice care au acest efect : kanamicina, polimixina B, bacitracina.

Apariția albuminuriei cu proteine care depășesc greutatea moleculară a celor care trec normal prin filtrul glomerular (60 000), concomitent cu cilindruria, traduce o suferință mixtă : glomerulotubulară. Aceasta se datorește, foarte probabil, acțiunii toxice directe pe care o exercită neomicina asupra celulelor glomerulare și tubulare, cînd este administrată parenteral și cînd se realizează coscentrații urinare foarte crescute (50—400 μg/ml), în comparație cu cele sanguine (20—80 μg/ml). Din acest punct de vedere, neomicina se aseamănă cu kanamicina.

Acțiunea neurotoxică este frecventă în cazul administrării neomicinei pe cale parenterală. Este vorba de o sensibilitate particulară a nervului acustic la acest antibiotic. În sprijinul acestei interpretări pledează constatarea că substanța, indiferent de calea de administrare și de doză, nu pătrunde în sistemul nervos. Neomicina produce *scăderea acuității* auditive, la început pentru sunetele cu tonalitate înaltă, iar după un timp variabil și pentru cele joase. Deoarece bolnavul nu sesizează de la apariție această hipoacuzie, în mare parte fiind compensată de analizorul vizual, este necesar controlul audiometric. De remarcat că evoluția tulburărilor auditive este rapidă și progresivă, ireversibilitatea leziunilor fiind modalitatea evolutivă frecvent întîlnită. Toxicitatea asupra aparatului auditiv se cumulează, ca și în cazul nefrotoxicității, atît în administrarea intermitentă a neomicinei, cît și a altor antibiotice cu acest efect toxic. Gravitatea atingerii funcției auditive în cursul tratamentului cu neomicină nu justifică utilizarea sa pe cale parenterală, deoarece sînt foarte puține situațiile în care agentul cauzal al bolii pentru care se recomandă este sensibil numai la acest antibiotic.

Manfestările alergice sînt rar întîlnite în timpul tratamentului cu neomicină și aproape exclusiv în cazurile în care substanța s-a administrat pe cale parenterală.

Scanned with OKEN Scanner

Calea orală nu a produs niciodată astfel de tulburări ; în administrarea externă, apariţia manifestărilor de sensibilizare la acest antibiotic este posibilă, dar excepţională. S-au citat, astfel, cazuri de *erupţii eritematoase şi urticariene* de mică importanţă şi care cedează spontan după scurt timp de la apariţie. *Parestezиile în membrele superioare şi inferioare, la faţă şi buze, tulburările de vedere trecătoare şi cefaleea* sînt considerate — ca şi în cazul streptomicinei — ca manifestări alergice. Întrucît sînt trecătoare şi puţin supărătoare, nu necesită tratament specific.

Acţiunea curarimimetică este întîlnită în cazurile în care neomicina se administrează intraperitoneal. Se consideră că administrarea pe această cale a unei cantităţi de pînă la 0,5 g nu produce acest efect, cantităţile mai mari avînd acţiune blocantă neuromusculară proprie şi, mai ales, potenţînd acţiunea substanţelor curarizante care se administrează intraoperator. Paralizia diafragmului se traduce prin manifestări de insuficienţă respiratorie acută, care cedează la tratamentul cu substanţe parasimpaticomimetice (Neostigmină, Miostin etc.). În cazul în care bolnavul este sub intubaţie orotraheală, durata de menţinere a respiraţiei artificiale se prelungeşte în mod inutil cu 1—2 ore.

De remarcat că neomicina cu toate că este termostabilă, atît sub formă de pulbere, cît şi de soluţie, uneori *soluţiile păstrate la temperatura camerei se pot înnegri,* ceea ce face improprie folosirea ei. Pentru evitarea acestui incident, soluţia de neomicină se va păstra la rece pe toată durata tratamentului respectiv.

BACITRACINA

Antibiotic produs de tulpina *Tracy* (denumirea tinerei fete din a cărei plagă s-a izolat) de *Bacillus subtilis,* cu spectru de acţiune asemănător penicilinei ; din cauza efectelor nefrotoxice este folosit ca antibiotic de excepţie (practic, neutilizat decît pentru uz extern).

Acţiunea iritantă locală este de mică importanţă. Ea este mai evidentă în cazul administrării i.m., administrarea i.v., intrarahidiană şi intraperitoneală fiind lipsite de această acţiune. *În cazul administrării i.m.,* se produc, uneori, dureri, indurаţii şi peteşii locale. Asocierea unui anestezic local (procaină, xilină în concentraţie 1—2%) reduce iritaţia exercitată de antibiotic. În plus, se va căuta să se obţină o concentraţie finală de 10 000 u./ml de solvent (soluţie clorurosodică izotonică cu eventual adaos de anestezic local), care este cea mai puţin iritantă pentru musculatura striată. Schimbarea locului injecţiilor este, în multe cazuri, suficientă pentru diminuarea durerilor locale. În acest sens trebuie folosite masele musculare ale coapselor, care asigură o resorbţie la fel de bună ca şi musculatura fesieră şi reduce acţiunea iritantă locală.

Administrarea intrarahidiană a substanţei, indicată în unele cazuri, deoarece substanţa nu pătrunde în lichidul cefalorahidian, este lipsită de acţiune iritantă cînd se folosesc concentraţii de 1 000 u./ml de solvent.

Scanned with OKEN Scanner

În acest caz, asocierea procainei este nu numai inutilă, dar şi dăunătoare, fiind contraindicată.

Administrarea orală a bacitracinei nu produce manifestări iritative gastrointestinale la dozele folosite curent, de 80 000—120 000 u./24 de ore, repartizate în 4 prize.

Administrarea externă, pe tegumente şi mucoase, nu produce iritaţie locală ; toleranţa locală bună, ca şi faptul că bacitracina nu este inactivată de puroi sau de produsele microbiene, conferă acestui antibiotic valoare deosebită în tratamentul local al infecţiilor cutanate, oculare, nazale şi ale urechii externe. În plus, la acestea se adaugă şi lipsa acţiunii alergizante, frecvent întîlnită în administrarea externă a altor antibiotice.

Manifestările renale constituie efectul secundar nedorit cel mai important şi cel care limitează folosirea sa numai ca antibiotic de excepţie. Acestea apar la dozele terapeutice cu frecvenţă destul de mare, cuprinsă între 1/3 şi 1/2 din numărul bolnavilor cărora li s-a administrat acest tratament. Ele se manifestă începînd din ziua a doua (în cazul folosirii dozelor mari) sau din a patra zi (după doze medii), prin *dureri lombare şi polakiurie*. Explorările funcţionale renale evidenţiază *proteinurie* cu serine, cu greutate moleculară pînă la 60 000, care trec în mod normal prin filtrul glomerular, *glicozurie* şi scăderea capacităţii tubulare de excreţie a PAH. Evoluţia acestor tulburări funcţionale este diferită pentru fiecare în parte, însă accentuate de prelungirea duratei administrării bacitracinei. Albuminuria, care apare cel mai precoce, dispare după 10—15 zile de la întreruperea tratamentului ; glicozuria dispare, iar excreţia PAH revine la valori normale după o perioadă mult mai lungă (6—9 săptămîni) de la încetarea administrării antibioticului. Scăderea capacităţii de resorbţie a albuminelor filtrate normal prin membrana glomerulară, a capacităţii de resorbţie tubulară a glucozei şi scăderea capacităţii de excreţie a PAH traduc o afectare tubulară renală importantă, sediul acesteia fiind porţiunea proximală a tubului contort. Faptul că afectarea renală se constată numai după administrarea parenterală a bacitracinei, cînd se elimină prin filtrare glomerulară circa 80% din cantitatea injectată în primele 6 ore, sugerează că afectarea tubulară renală se produce prin acţiunea toxică directă pe care o exercită antibioticul ajuns în acest segment în concentraţie foarte mare.

Ca măsuri de precauţie, cînd diureza scade sub 800 ml/24 de ore, administrarea bacitracinei trebuie întreruptă, deoarece anunţă instalarea insuficienţei renale acute. De asemenea, se va evita recomandarea acestui antibiotic pe cale i.m. la bolnavii cu afecţiuni renale în antecedente.

Manifestările alergice sînt relativ frecvente în cursul tratamentului cu bacitracină, dar de mică intensitate şi deseori trec neobservate sau neinterpretate ca atare. *Erupţia cutanată eritematoasă sau maculară difuză, peteşiile* care apar la locul injectării i.m. a substanţei, *ţiuiturile în urechi, gustul particular* care apar după administrarea parenterală a antibioticului constituie manifestări de sensibilizare. Rareori necesită un tratament special, în general ele dispărînd destul de repede.

Scanned with OKEN Scanner

Bacitracina nu are acţiune toxică asupra măduvei osoase, ficatului sau asupra sistemului nervos (administrată direct intraventricular sau aplicată pe suprafaţa creierului în concentraţie de 10 000 u./ml nu produce iritaţie meningiană).

POLIMIXINELE

Sînt antibiotice extrase din produsele de metabolism ale diferitelor tulpini de *Bacillus polymyxa*, cu structură polipeptidică şi cu spectru de acţiune asupra germenilor gram-negativi, brucelelor şi asupra unor tulpini de bacil piocianic. Din cele 5 polimixine (denumite cu literele A, B, C, D, E), cea mai puţin toxică, şi, din acest motiv, singura utilizată, este polimixina B. Efectele toxice ale polimixinelor care le limitează foarte mult utilizarea lor clinică sînt cele neuro- şi nefrotoxice.

Acţiunea iritantă locală este puţin importantă, însă trebuie cunoscută pentru a putea fi corect interpretată cînd apare.

Administrarea i.m. produce *dureri la locul de injecţie, cu induraţie locală*, care poate persista cîteva zile după injectare.

Pentru evitarea acestei iritaţii, substanţa activă se dizolvă în procaină sau se adaugă procaină 1% la soluţia de polimixină.

Administrarea orală produce deseori *greţuri, vărsături, dureri epigastrice şi diaree*, care sînt, în general, puţin supărătoare. Apariţia greţurilor şi vărsăturilor şi după administrarea parenterală a substanţei sugerează intervenţia unui alt mecanism decît cel iritativ asupra mucoasei gastrointestinale. Este vorba, foarte probabil, de acţiunea directă asupra centrului vomei din bulb, pe care o exercită polimixinele ajunse aici pe cale sanguină.

Administrarea intrarahidiană nu produce iritaţie meningiană cînd se folosesc concentraţii de 5 mg/ml de solvent. Se utilizează, în acest scop, soluţia clorurosodică izotonică, procaina fiind contraindicată pe această cale.

În *administrare externă* sub formă de unguente şi soluţii, polimixinele sînt bine tolerate şi nu produc rezistenţă microbiană şi nici reacţii de hipersensibilizare.

Manifestările renale sînt importante şi frecvent întîlnite în cursul tratamentului cu polimixine. Faptul că după administrarea i.m., concentraţia urinară a antibioticului este de 3—13 ori mai mare decît cea sanguină (20—100 μg/ml urină faţă de 5—8 μg/ml sînge, 60% din cantitatea administrată parenteral putînd fi recuperată în urină) explică toxicitatea mare a polimixinelor asupra aparatului renal. După 7—14 zile de tratament cu doze medii de polimixine, bolnavii prezintă *albuminurie, hematurie, leucociturie* şi *cilindrurie* cu cilindri granuloşi, care se însoţesc după cîteva zile de *retenţie azotată*. Apariţia în urina definitivă a acestor elemente în cantitate mare, traduce o afectare mixtă renală: glomerulară şi tubulară. Creşterea filtrării glomerulare permite trecerea în tubi a proteinelor cu greutate moleculară pînă la 100 000, ca şi a he-

Scanned with OKEN Scanner

matiilor şi leucocitelor. Cercetarea hematuriei şi leucociturie evidenţiază eliminarea unui număr de peste 5 000—10 000 de hematii/min. şi 10 000—15 000 de leucocite/min., valori care sînt semnificativ crescute faţă de normal. Apariţia cilindruriei atestă interesarea tubulară renală. Albuminuria constituie, în măsură cel puţin egală cu cilindruria, un test al alterării funcţionale renale; proteinele care trec prin filtrul glomerular, nemaiputînd fi resorbite tubular, apar în urina definitivă.

Mecanismul intim al afectării glomerulotubulare în timpul tratamentului cu polimixine este de tip toxic, concentraţia urinară mare a antibioticului fiind factorul care prin creşterea permeabilităţii glomerulare produce albuminurie, hematurie, leucociturie, iar prin inhibarea activităţii celulare tubulare inhibă resorbţia acestora; cilindruria constituie un semn de alterare histopatologică tubulară importantă.

În general alterările morfofuncţionale renale sînt complet reversibile la scurt interval de la întreruperea tratamentului: după 5—7—10 zile, modificările urinare şi retenţia azotată dispar complet. Manifestările renale în cursul tratamentului cu polimixine neavînd expresie clinică, sînt necesare explorări funcţionale, în vederea depistării şi urmăririi evoluţiei lor. În cazul în care acestea sînt foarte mult alterate, se recomandă întreruperea tratamentului antibiotic. Se va ţine seama de faptul că riscul nefrotoxic este mai mare în cazul în care tratamentul parenteral s-a prelungit peste 10—14 zile, la bolnavii care au avut leziuni renale preexistente şi la cei care au primit înainte alte antibiotice cu acţiune nefrotoxică.

Manifestările neurologice care apar în cursul tratamentului cu polimixine sînt de un tip particular, neîntîlnite la nici unul dintre antibioticele introduse în terapeutică pînă în prezent. Ele se manifestă prin: *tulburări de coordonare, asinergie, ataxie şi disartrie,* care apar după 5—7 zile de tratament şi dispar după 24—48 de ore de la ultima administrare a antibioticului. Această simptomatologie evidenţiază existenţa unui sindrom cerebelos, atît prin alterarea arhicerebelului şi paleocerebelului (tulburări de echilibru în ortostatism şi în mers, ataxie), cît şi prin afectarea neocerebelului (tulburări de coordonare şi asinergie).

Dacă sindromul neurologic nu este de prognostic grav, deoarece este rapid reversibil după întreruperea tratamentului, este totuşi supărător pentru bolnav, în primul rînd prin tulburările de coordonare (care îl incomodează la desfăşurarea mişcărilor elementare), iar în al doilea rînd, prin tulburările de mers (mers „în zig-zag"). Acest fapt obligă la efectuarea tratamentului cu polimixine numai în condiţiile spitalizării bolnavului.

Manifestările alergice sînt considerate ca rare în cursul tratamentului cu polimixine, fiind citate în special cele cutanate: *erupţii eritematoase* (eritemul peribucal fiind relativ frecvent întîlnit), *urticariene* şi numai excepţional *dermită exfoliativă.* În general, acestea sînt de importanţă minoră şi involuează spontan chiar în condiţiile continuării tratamentului. Mai frecvent apar însă alte manifestări: *parestezii* şi *hipoestezii bucale* şi *peribucale, ale feţei* şi *pielii capului* şi *ale extremităţilor, senzaţie de slăbiciune, ameţeli, greţuri.* Ele apar la scurt interval de la

Scanned with OKEN Scanner

administrarea orală și de regulă de la primele administrări, durează 1—3 ore, după care scad în intensitate ; deseori se accentuează după administrările ulterioare.

Mecanismul de producere a acestor tulburări este foarte probabil alergic. Apariția lor de la primele administrări ale antibioticului, instalarea deseori a *febrei medicamentoase* și a unei *eozinofilii sanguine* (mai mare și mai frecvent întîlnită la acești bolnavi), ca și analogia cu parestezііle produse de streptomicină pledează pentru un mecanism alergic în producerea lor. Toate aceste simptome reprezintă manifestări de hipersensibilizare la polimixine.

Din cauza toxicității mari, polimixinele au indicații limitate, utilizarea lor terapeutică fiind redusă.

GENTAMICINA *
(Garamicina, Refobacin)

Antibiotic descoperit recent (1962), extras din actinomicetul *Micromonospora purpurea* cu structură aminoglicozidică, a fost introdus în terapeutică în ultimii 4 ani pentru spectrul său de acțiune care cuprinde germenii gram-pozitivi și negativi. Interesul clinic major al acestei substanțe este conferit însă de acțiunea sa asupra *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus*, ca și asupra stafilococilor.

Solubilitatea sulfatului de gentamicină și rezistența acțiunii antimicrobiene la variații foarte mari de pH (de la 2 la 14) conferă antibioticului calități importante privind resorbția de la locul de administrare i.m. și rezistența la acțiunea sucului gastric.

În general, efectele secundare nedorite produse de gentamicină sînt legate de trei factori :

— lipsa de resorbție la nivelul tubului digestiv — iritație gastrointestinală ;

— eliminarea aproape integrală prin filtrarea glomerulară — acțiune nefrotoxică ;

— structura oligozaharidică — acțiune ototoxică.

Manifestările iritative locale, sînt în general, de mică importanță. În *administrarea i.m.* substanța este foarte bine tolerată ; nu produce dureri la locul de injectare sau, dacă acestea apar, sînt foarte ușoare și dispar după scurt timp de la injecție. Nu necesită asocierea unui anestezic local, atît din lipsa iritației locale, cît și din cauza duratei scurte a tratamentului cu acest antibiotic (7—15 zile).

În *administrarea externă,* pe piele sau pe mucoase, în cazurile de infecții dermice sau în arsurile grave, gentamicina este foarte bine tolerată, putîndu-se administra repetat și timp îndelungat fără să producă iritație locală sau reacții de sensibilizare la antibiotic.

În *administrarea orală* substanța nu se absoarbe, eliminîndu-se aproape integral în scaun. Pentru acest motiv, se administrează în cazurile în care se urmărește sterilizarea tubului digestiv : disbacterioze postantibioterapice, preoperator, în encefalopatia portală etc. Administrarea

Scanned with OKEN Scanner

înaintea meselor a comprimatelor conținînd 40 mg substanță activă poate produce grețuri, senzație de arsuri epigastrice și, uneori, diaree. Acestea pot fi evitate dacă se administrează doza respectivă după masă. În aceste cazuri, dozele mari (3×80 mg/zi) sînt bine tolerate și nu produc nici un efect secundar nedorit, local sau general.

Acțiunea asupra funcțiilor renale a fost constatată, din datele din literatură, în 2% din cazurile tratate cu acest antibiotic pe cale parenterală. Manifestările renale se caracterizează prin *proteinurie* cu albumine cu greutate moleculară mică (sub 60 000) și *creșterea concentrației sanguine a ureei și a azotului total neproteic*. În general, nu se constată creșteri ale ureei sanguine peste 1 g ‰. Indiferent de valoarea proteinuriei și a retenției azotate, la 1—3—5 zile de la întreruperea tratamentului cu gentamicină, acestea dispar complet. Nu se cunoaște substratul histopatologic al alterărilor funcționale produse de gentamicină la om ; cercetările experimentale pe animal (șobolani, cobai, cîini) au evidențiat, în urma administrării de gentamicină în doză mare, necroză tubulară renală.

Datele experimentale histopatologice, ca și constatarea modificărilor funcționale renale la om, pledează pentru interpretarea acțiunii nefrotoxice a gentamicinei ca fiind localizată tubular. Scăderea capacității tubulare explică scăderea retroresorbției proteinelor care traversează în mod normal membrana glomerulară, cu corolarul său — albuminuria.

Eliminarea integrală prin filtrul renal a gentamicinei realizează concentrații tubulare foarte mari, care exercită acțiune nocivă, poate chiar necrotică, asupra celulelor tubulare. Durata scurtă a acțiunii substanței (dispare complet din sînge în 12—24 de ore), ca și integritatea membranei bazale (chiar în cazul eventualei acțiuni necrotice la om), conferă caracterul reversibil al modificărilor funcționale și morfologice produse de gentamicină.

Ca și în cazul celorlalte antibiotice cu adresabilitate renală frecvența acestor tulburări este mai mare la persoanele cu antecedente patologice glomerulotubulare. Din acest punct de vedere, infecțiile urinare, dacă nu au răsunet funcțional renal, nu numai că nu constituie contraindicații ale gentamicinei, dar unele dintre ele, cu germeni rezistenți la alte antibiotice, pot beneficia, în cea mai mare măsură, de acest antibiotic.

Acțiunea asupra nervului acustic-vestibular este semnalată în literatură cu o frecvență mai mare decît acțiunea nefrotoxică, procentul acestui efect secundar nedorit fiind, în medie, de 5 la bolnavii care au primit gentamicină. În toate cazurile citate s-au constatat numai alterări ale funcțiilor vestibulare : *amețeli, deviații într-o parte sau alta în timpul mersului. Explorarea* funcțiilor vestibulare evidențiază, în general înainte ca aceste tulburări să fie sesizate de bolnav, *nistagmus orizontal*, iar la proba Romberg, *cădere înainte* sau *înapoi*. Apariția nistagmusului orizontal evidențiază interesarea căilor vestibulare periferice, iar neconcludența probei brațelor întinse semnifică interesarea bilaterală a aparatului vestibular.

Explicația apariției tardive a manifestărilor clinice labirintice se explică prin aceea că ataxia (cea mai importantă modificare) este com-

Scanned with OKEN Scanner

pensată un timp de către analizorul vizual şi de către funcţiile proprioceptive. Indiferent de gradul acestor tulburări, ele sînt reversibile în 1—3 săptămîni de la încetarea tratamentului.

Nu s-au descris, pînă în prezent, manifestări alergice, hepato- sau mielotoxice.

Prin spectrul său de acţiune, gentamicina este deosebit de valoroasă în tratamentul infecţiilor mixte ale aparatului urinar, în tratamentul bronhopneumopatiilor acute şi în infecţiile grave, septicemii, meningite, peritonite, în care celelalte antibiotice s-au dovedit ineficiente.

GRUPA CEFALOSPORINELOR*

Clasă de antibiotice de dată relativ recentă, care derivă din principiul natural *cefalosporina,* extras din *Cephalosporium acremonium,* prezintă o serie de caracteristici biochimice şi antimicrobiene interesante şi utile :

— spectru larg de acţiune : asupra germenilor gram-pozitivi au acţiune bactericidă la concentraţiile terapeutice, iar asupra unor bacterii gram-negative, bacteriostatică ;

— rezistentă mare la acţiunea penicilinazei stafilococice ;

— toxicitate redusă, ceea ce permite folosirea dozelor mari de antibiotic ;

— produc rar reacţii alergice şi de mică intensitate. Utilizarea clinică a acestor derivaţi a dus la obţinerea unor rezultate impresionante în infecţiile urinare, infecţii pulmonare grave, meningite, septicemii, arsuri.

Plecîndu-se de la preparatul natural Cefalosporina C, s-au obţinut prin diferite modificări structurale (păstrîndu-se nucleul de bază : acidul 7-amino-cefalosporanic, asemănător celui penicilinic : acidul 6-amino-penicilanic), 3 derivaţi semisintetici :

— Cefalotina (Keflin) : acidul 7-tiofen-2-acetamino-cefalosporanic ;

— Cefaloridina (Ceporin) : acidul 7-tiofen-acetamino-3-piridimetil-cefalosporanic ;

— Cefaloglicina.

Aceşti derivaţi au calităţi superioare produsului natural.

Cefalotina nu este influenţată de penicilinază, realizează concentraţiile urinare cele mai ridicate, fiind antibioticul de elecţie al infecţiilor urinare. În unele organe şi ţesuturi (rinichi, colon, mucoasa bucală), există o esterază capabilă să hidrolizeze cefalotina într-un metabolit (O-desacetil-cefalotina), care are un spectru de acţiune antimicrobiană mai larg decît precursorul său, eliminîndu-se sub formă activă prin urină. Se administrează parenteral, i.m. şi i.v.

Manifestări alergice se produc rar şi mai ales după doze foarte mari de antibiotic.

Cefaloridina are avantajul realizării unor concentraţii sanguine antibacteriene mai ridicate şi care se menţin mai mult timp decît la ceilalţi derivaţi. În administrarea i.m. este mai bine tolerată. Este mai puţin rezistentă însă la acţiunea penicilinazei.

Scanned with OKEN Scanner

Cefaloglicina are avantajul, față de celelalte antibiotice din această clasă, că se poate administra și pe cale orală. Concentrația urinară se menține crescută, însă cea sanguină este inferioară celorlalți doi derivați. De aceea cefaloglicina este indicată în infecțiile ușoare subacute.

Efectele secundare nedorite ale cefalosporinelor sînt de mică importanță, asemănătoare și din acest punct de vedere cu penicilinele.

Acțiunea iritantă locală este de aceeași intensitate ca și a penicilinei. *În administrare i.m.* cefalosporinele sînt foarte bine tolerate în tratamentul de lungă durată. Uneori, însă, injecțiile produc dureri, ajungîndu-se, în unele cazuri, la induratie locală.

În explicarea acțiunii iritante intervin : substanța respectivă, felul sării sub care se folosește, cantitatea de solvent etc. Cefaloridina are acțiune iritantă neînsemnată asupra musculaturii striate.

În administrarea orală (numai Cefaloglicina) nu s-au constatat manifestări iritative ale mucoasei tractului digestiv.

Manfestări de sensibilizare se produc rar în cursul tratamentului cu cefalosporine. Ele constau în *erupții cutanate* (eritematoase, eritematopapuloase, urticariene) sau *febră medicamentoasă*. Nici una dintre formele de manifestare a sensibilizării la antibiotic nu este atît de importantă încît să impună întreruperea tratamentului ; eventual se poate asocia un medicament antihistaminic. Imediat după oprirea administrării cefalosporinelor, temperatura se normalizează, dacă ascensiunea termică era expresie a hipersensibilizării la antibiotic.

Rezistența microbiană care se constată în cazul utilizării cefalosporinelor, încrucișată sau parțială, se datorește instabilității genetice, ca rezultat al heterogenității tulpinilor. În plus, intervine și capacitatea bacteriilor de a sintetiza cefalosporinază, enzima care inactivează antibioticele din această clasă.

Rezistența încrucișată cu penicilina se explică prin rezistența inegală a cefalosporinelor la acțiunea penicilinazei. Cefalotina este rezistentă, pe cînd ceilalți 3 derivați sînt foarte puțin sensibili, dar nu rezistenți, la acțiunea acestei enzime.

COLIMICINA

Antibiotic extras din tulpinile de *Aerobacter colistirens*, cu acțiune asupra bacililor gram-negativi și a enterobacteriaceelor (bacili coli, shigele, salmonele), colimicina a fost considerată deosebit de utilă în tratamentul afecțiunilor produse de acești germeni. Faptul că după administrarea orală absorbția intestinală este, practic nulă, a limitat mult utilizarea sa în special la situațiile în care este necesară sterilizarea tubului digestiv (preoperator, în sindroamele enterorenale, enterobiliare sau entero-biliorenale). Această proprietate a antibioticului, împreună cu aceea de a se elimina urinar, în cea mai mare parte în formă activă, cînd este administrată parenteral, conferă acestei substanțe proprietăți terapeutice marcate în infecțiile colibacilare.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea orală, cîteva zile preoperator (pentru operaţiile pe tubul digestiv) sau timp mai îndelungat şi intermitent, în vederea evitării resorbţiei intestinale de germeni la persoanele cu întîrzieri ale tranzitului intestinal, nu produce efecte secundare nedorite. Deşi colimicina se elimină aproape în întregime în scaun sub formă activă, ea nu produce manifestări de ordin iritativ digestiv.

În *administrarea parenterală* (intramuscular, intrarahidian, aerosoli), toleranţa este foarte bună. S-au semnalat cîteva cazuri de manifestări alergice cutanate (erupţii eritematopapuloase şi urticariene) după administrarea i.m. a antibioticului. Acestea au fost de mică importanţă şi au dispărut spontan după cîteva zile.

De asemenea, s-au descris, mai ales la începutul introducerii în terapeutică a acestui antibiotic, în cazul administrării sale *intrarahidian,* manifestări de iritaţie meningiană (cefalee, greţuri, vărsături, fotofobie şi uneori redoare a cefei). Frecvenţa acestor accidente era redusă, intensitatea lor de mică importanţă şi după 2—3 zile cedau spontan. În condiţiile în care calea intrarahidiană este actualmente foarte rar folosită, aceste efecte secundare nedorite sînt excepţionale.

Administrarea sub formă de *aerosoli* (în caz de sinuzite) sau *local* (empieme) nu a produs nici un efect secundar nedorit.

STAFILOMICINA *

Antibiotic extras din *Streptomyces virginiae,* cu spectru de acţiune similar eritromicinei, este păstrat ca antibiotic de excepţie în infecţiile cu stafilococi rezistenţi la alte antibiotice.

Valoarea sa terapeutică este cu atît mai mare, cu cît produce greu şi treptat rezistenţă microbiană (tip penicilină) şi nu produce rezistenţă încrucişată cu alte antibiotice. Rezistenţa la acţiunea sucului gastric îi conferă acestui antibiotic proprietatea de a fi administrat pe cale orală, mod de administrare destul de comod pentru bolnav.

Efectele secundare nedorite constatate în timpul tratamentului cu stafilomicină sînt de mică importanţă, constînd în manifestări iritative şi alergice.

Acţiunea iritantă locală este evidentă numai în cazul *administrării orale.* Astfel se produc, uneori, greţuri, senzaţie de arsuri epigastrice şi diaree, care sînt puţin supărătoare pentru bolnavi şi pot fi evitate prin administrarea antibioticului după masă sau împreună cu un pahar de lapte dulce. *În administrare externă* pentru aplicaţii locale (unguent, colir, pomadă, pulbere) nu are acţiune iritantă, fiind foarte bine tolerat. De asemenea, este foarte bine tolerată de mucoasa buco-faringo-lingual, cînd se folosesc tabletele de stafilomicină în caz de stomatite şi angine.

Manifestările alergice sînt rare şi de mică importanţă. Ele constau în *erupţii urticariene şi eritematoase* care diminuează în intensitate şi dispar după cîteva zile, chiar dacă tratamentul antibiotic continuă.

Scanned with OKEN Scanner

AMINOSIDINA *
(Gabromicina)

Antibiotic extras din *Streptomyces krestomyceticus,* cu structură oligozaharidică şi spectru larg de acţiune ; datorită efectelor sale nedorite, este folosit ca antibiotic de excepţie.

Datorită structurii sale oligozaharidice este toxic asupra aparatului renal şi asupra nervului acustic-vestibular.

Acţiunea nefrotoxică este asemănătoare ca mecanism de acţiune, intensitate, durată şi modalitate evolutivă cu cea produsă de neomicină. Eliminarea substanţei se face în cea mai mare parte prin urină, în circa 12 ore, ceea ce contribuie la creşterea acţiunii toxice renale.

Acţiunea asupra nervului acustic-vestibular se exercită mai ales asupra componentei auditive, în general ea fiind asemănătoare cu a streptomicinei. Interesarea funcţiei vestibulare este rar întîlnită şi de mai mică importanţă decît precedenta.

Datorită faptului că *accidentele renale şi acustice* apar după tratamente care depăşesc doza de 15 g, se recomandă limitarea duratei administrării acestui antibiotic la 10—15 zile (fără a se depăşi 1,5 g/24 de ore).

Toleranţa digestivă (în cazul administrării orale) şi cea locală (în administrarea i.m.) este bună ; nu produce manifestări iritative gastrointestinale, nici musculare la locul de administrare.

Manifestările alergice sînt foarte rare şi de mică intensitate : *erupţii eritematoase sau urticariene, parestezii trecătoare ale buzelor, feţei şi degetelor.*

NOVOBIOCINA
(Catomicina, Streptonivecina)

Antibiotic extras din *Streptomyces niveus,* cu structură polipeptidică şi acţiune bacteriostatică şi bactericidă intermediară între penicilină şi eritromicină. Are spectru larg de acţiune, fiind activă în special asupra stafilococilor şi asupra unor tulpini de b. piocianic, *Proteus* şi *haemophilus.*

Solubilitatea mare şi rezistenţa la sucurile digestive conferă novobiocinei avantajul administrării sale atît pe cale orală, cît şi parenteral (i.v.). Ca dezavantaje în utilizarea sa, se menţionează :

— variabilitatea individuală mare a resorbţiei digestive, putînd merge pînă la eliminarea prin scaun a 1/3 din doza administrată ;

— posibilitatea efectului cumulativ — concentraţia maximă sanguină se realizează după 2 ore şi persistă în concentraţii active (3,5 μg/ml sînge) timp de 24—60 de ore de la ultima administrare.

Efectele secundare nedorite ale novobiocinei sînt de ordin iritativ, manifestări de sensibilizare şi modificări de culoare a tegumentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări iritative se pot întîlni rareori însă numai *după administrarea orală* a substanței. Ele constau în : *grețuri, vărsături apoase* (rareori) și *accelerarea tranzitului intestinal* (2—3 scaune/zi, moi). În apariția diareei, pe lîngă acțiunea iritantă a substanței (o importantă cantitate din doza administrată *per os* nu se resoarbe și se elimină ca atare în scaun) asupra mucoasei intestinale, mai intervine — în măsură mult mai mică însă — și dismicrobismul.

În cazul *administrării i.v.* substanța nu produce iritația endovenei, dacă se administrează în perfuzie lentă, folosind ca solvent soluția glucozată izotonică.

Manifestările alergice sînt frecvent întîlnite în cursul tratamentului cu novobiocină ; se apreciază că ele se produc la 8—9% dintre bolnavii supuși acestui tratament.

Sînt însă de minoră importanță, manifestate în special prin *erupții cutanate :* eritematoase, urticariene și foarte rar se întîlnește dermatita exfoliativă. Alte forme de manifestare sînt foarte rar întîlnite în practica medicală : *eozinofilie, febră medicamentoasă etc.* Nu s-au citat cazuri de reacții de sensibilizare asupra măduvei hematoformatoare. Cu toată frecvența mare a acestor manifestări de hipersensibilizare, ele sînt, în general, de intensitate mică, dispar spontan, numai în cazuri excepționale necesitînd întreruperea tratamentului.

Modificări de culoare a tegumentelor și mucoaselor se pot întîlni în cursul tratamentului cu novobiocină. Ele apar după 2—3 zile de la începerea tratamentului și durează încă 3—5—7 zile după încetarea administrării ; constau în colorarea în galben a tegumentelor, mucoaselor (mai puțin) și a plasmei, care poate fi interpretată eronat ca o colorație icterică. Cu toate că novobiocina este o pulbere microcristalină de culoare gălbuie, acest fapt nu este suficient pentru a explica acest tip particular (pentru un antibiotic) de efect secundar nedorit. Se pare că această colorație se datorește unui produs de metabolism al novobiocinei. De remarcat că respectă aceeași dispoziție și localizare ca și colorația icterică : respectă zonele de vitiligo, regiunile depigmentate și cicatricele.

Manifestări hematologice grave s-au descris la sugarii ale căror mame primesc novobiocină în timpul perioadei de alăptare. Deoarece antibioticul se elimină prin lapte în cantități și concentrații mari (pînă la 1/4 din cele sanguine), la sugar se pot realiza intoxicații grave cu acest antibiotic, manifestate prin hemoliză masivă, deseori cu sfîrșit letal. Nu este cunoscut mecanismul prin care se produce hemoliza numai la sugari.

Pentru evitarea acestui accident, cu consecințe dintre cele mai grave pentru copil, este contraindicată folosirea novobiocinei la femeile care alăptează și chiar la gravide. Acest risc este mult mai mare decît utilizarea unui antibiotic eventual mai puțin activ în tratamentul infecției respective. În tratamentul infecțiilor urinare se va avea în vedere faptul că novobiocina este mai activă în mediul acid, activitatea maximă fiind la pH=5,5 ; în acest sens se va acidifia urina în cazul infecțiilor cu *b. Proteus.*

Scanned with OKEN Scanner

PIOSTACINA *
(Pristinamicina)

Antibiotic produs de *Streptomyces pristinae spiralis,* cu structură polipeptidică, are acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra cocilor gram-negativi și asupra cocilor gram-pozitivi (în special asupra stafilococului); este păstrat ca antibiotic de rezervă pentru infecțiile stafilococice rezistente la alte antibiotice.

Faptul că rezistența naturală la acest antibiotic a stafilococilor este foarte redusă (circa 10%), că rezistența dobîndită se dezvoltă foarte greu și că nu dă rezistență încrucișată cu celelalte antibiotice, constituie avantaje nete ale acestui antibiotic în tratamentul stafilococilor.

Administrarea orală a substanței realizează concentrații sanguine crescute, resorbția intestinală fiind, în general, constantă.

Piostacina este bine tolerată, atît general, cît și local. Rareori produce *manifestări digestive* de tip iritativ: *grețuri, anorexie, vărsături sau accelerarea tranzitului intestinal;* acestea sînt puțin importante și pot fi evitate dacă substanța se administrează după masă.

Nu s-au semnalat efecte toxice hepatice, renale, nervoase sau alergice nici după utilizarea îndelungată, timp de 3 luni a piostacinei.

RISTOCETINA *
(Spontin)

Antibiotic extras dintr-un *actinomyces* — *Nocardia lurida* — cu structură chimică neelucidată, cu acțiune asupra cocilor gram-pozitivi și diplococilor gram-negativi este, din cauza toxicității sale, folosit ca antibiotic de excepție în infecțiile stafilococice rezistente la alte antibiotice.

Dintre efectele secundare nedorite, unele sînt ușoare (cele iritative și alergice), iar altele sînt severe (hematologice și renale), care limitează foarte mult utilizarea sa clinică.

Acțiunea iritantă locală este evidentă, atît în administrarea orală, cît și în cea parenterală i.v.

Iritația digestivă se constată numai în cazul administrării orale a substanței. Ea se manifestă prin apariția de *grețuri, senzația de arsuri* în etajul superior abdominal, *anorexie* și uneori *vărsături,* care apar la 2—3 zile de la începerea tratamentului și care se accentuează după 30—60 de minute de la administrarea fiecărei prize. Realizarea concentrațiilor mari de antibiotic în lumenul intestinal (deoarece substanța nu se resoarbe pe cale digestivă) poate provoca iritație a mucoasei intestinului subțire și mai ales a celui gros, care se traduce prin accelerarea tranzitului intestinal *cu scaune frecvente* (2—4 pe zi), de consistență moale.

Nu produce manifestări de dismicrobism intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Iritația locală, în cazul administrării *parenterale*, este foarte mare, producînd dureri puternice la locul de injectare, induratia regiunii respective, ca expresie a inflamației chimice pe care o produce. De aceea este contraindicată administrarea ristocetinei subcutan sau i.m.

Pentru a realiza concentrații sanguine eficace (și respectiv tisulare), substanța trebuie administrată relativ repede (25—40 de minute). De aceea, pentru a îmbina cele două aspecte: introducerea relativ rapidă cu reducerea acțiunii iritante asupra peretelui venos, ristocetina se va administra în perfuzie i.v., folosind ca solvent soluția de glucoză 5%, în cantitate de 100—250 ml.

În vederea evitării iritării endovenei, care produce *dureri pe traiectul venei* respective și uneori chiar *tromboflebite*, este necesară schimbarea, de fiecare dată, a venei în care s-a introdus substanța. Dacă s-a produs un proces tromboflebitic, vena respectivă trebuie lăsată în repaus timp de 10—14 zile.

Manifestările hematologice sînt cele mai importante accidente constatate în timpul tratamentului cu ristocetină. Ele apar în primele zile de tratament și constau în *scăderea numărului de trombocite și leucocite* din sîngele periferic; nu s-au constatat modificări cantitative sau calitative ale hematiilor. Aceste modificări hematologice se accentuează pe măsura continuării tratamentului.

Ca manifestări clinice ale acestor modificări hematologice s-au semnalat numai *manifestări hemoragipare* de tip diateză de sîngerare (petechii).

Apariția lor obligă la întreruperea tratamentului, cu atît mai mult cu cît mecanismul de producere nu se cunoaște. Sesizarea acestui tip de accident a atras atenția asupra indicațiilor, dozelor și duratei tratamentului cu ristocetină și au devenit tot mai rare, dacă nu au dispărut chiar cu totul.

Tulburările din partea aparatului urinar au fost frecvent constatate la începutul introducerii ristocetinei în terapeutică. Ele constau din *albuminurie* moderată, care apare la cîteva zile de la începerea tratamentului și dispare în general o dată cu încetarea acestuia. Cu toate că nu a fost studiată în profunzime, albuminuria poate fi pusă în legătură cu scăderea capacității tubulare de resorbție a proteinelor filtrate prin membrana glomerulară. Aceasta, foarte probabil, ca urmare a acțiunii toxice pe care o exercită substanța asupra celulelor tubulare renale proximale; după administrarea i.v., antibioticul se elimină lent prin urină, în concentrații crescute.

Manifestările alergice sînt destul de frecvent întîlnite, însă fără să fie supărătoare, nici prin durată, nici prin intensitate. Pot apărea *erupții cutanate* eritematoase, urticariene care dispar după cîteva zile de la apariție. Rareori este necesară asocierea unei substanțe antihistaminice pentru diminuarea lor. Se poate întîlni însă mai frecvent *febra medicamentoasă*, temperatura variind între 37,5 și 38°,5, care poate îngreuia aprecierea rezultatelor *terapeutice*, cînd nu este interpretată corect; ea dispare o dată cu suprimarea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

În vederea urmăririi efectelor secundare nedorite care pot apărea în cursul tratamentului cu ristocetină, se recomandă cercetarea periodică de 2 ori pe săptămînă a sumarului de urină și a tabloului sanguin periferic. În cazul în care acestea sînt importante, se va întrerupe administrarea ristocetinei și înlocuirea sa, dacă este nevoie, cu un alt antibiotic.

În utilizarea terapeutică se va avea în vedere faptul că acțiunea antimicrobiană a ristocetinei poate fi crescută prin asocierea de γ-globuline (1—3 fiole a 2 ml soluție 16% pentru o cură de tratament).

TIROTRICINA *
(Gramicidina)

Antibiotic produs de *Bacillus brevis*, cu structură polipeptidică, cu acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra cocilor gram-pozitivi și gram-negativi și bactericidă pentru *Trichomonas vaginalis*; din cauza toxicității sale mari, este folosit numai în aplicare locală.

Valoarea sa terapeutică este limitată de o serie de caracteristici ale substanței, și anume :

— activitatea antimicrobiană este mult scăzută în ser ;

— este inactivă pe cale orală din 2 motive : nu se absoarbe și este inactivată de flora microbiană intestinală ;

— este inactivată de țesuturi ;

— o dată pătrunsă în sînge este inactivă sub raport antimicrobian, însă este foarte toxică.

Alte caracteristici ale substanței o fac utilizabilă pe cale externă :

— este activă în prezența puroiului și produselor patologice ;

— pe suprafața de aplicare realizează concentrații utile antimicrobiene ;

— este foarte bine tolerată local ;

— produce, pe această cale, numai excepțional (în comparație cu numărul mare de tratamente), manifestări de sensibilizare.

Administrarea parenterală produce hemoliză masivă încă de la primele doze, care poate fi cu evoluție spre exitus ; nu se cunoaște mecanismul de producere a acestui grav efect secundar nedorit. În condițiile utilizării sale în *administrare exclusiv locală*, este imposibilă lămurirea mecanismului intim al hemolizei, fapt de altfel lipsit, din acest punct de vedere, de valoare practică.

În utilizarea terapeutică a tirotricinei trebuie să se țină seama de capacitatea mare de resorbție a seroaselor, mucoasei sinuzale și a mucoasei vezicale, cu posibilitatea apariției efectelor toxice generale. De asemenea trebuie să se aibă în vedere, în utilizarea sa externă, de existența unui antagonism între tirotricină și detergenții cationici, care reduc foarte mult activitatea sa antimicrobiană.

Scanned with OKEN Scanner

VANCOMICINA *
(Vancocina)

Antibiotic extras din culturi de *Streptomyces orientalis* cu compoziţie chimică neprecizată, cu acţiune bacteriostatică şi bactericidă, spectrul fiind asemănător penicilinei. Din cauza toxicităţii mari, vancomicina se foloseşte ca antibiotic de excepţie în infecţiile cu enterococi sau în cele stafilococice rezistente la alte antibiotice : enterite stafilococice postantibiotice, endocardite, septicemii, stafilococii pleuro-pulmonare.

Accidentele produse de vancomicină sînt de tip iritativ local, nefrotoxic şi ototoxic.

Iritaţia locală este foarte mare, cînd se injectează într-o concentraţie mare, respectiv în cantitate mică de solvent. Creşterea cantităţii de solvent, în vederea reducerii acţiunii iritante locale, produce, la rîndul său, iritaţia ţesutului în care se injectează.

De aceea nu se administrează s.c. sau i.m. În *administrarea i.v.* iritaţia endovenei este mult mai mică atunci cînd se folosesc perfuziile, cantitatea pentru o dată fiind dizolvată în 200—250 ml soluţie glucozată 5%. Cu toate aceste precauţii, dată fiind ritmicitatea administrării antibioticului (la 6—12 ore interval), se produc frecvent *accidente tromboflebitice,* care, chiar dacă nu sînt grave, îngreuiază tratamentul. Pentru a se evita acest accident, se va schimba cît mai des vena (nu numai locul) în care se injectează soluţia respectivă. Aproape totdeauna bolnavii au dureri şi senzaţia de arsuri pe traiectul venei respective, care durează tot timpul perfuziei.

Asupra mucoasei tubului digestiv, vancomicina nu are acţiune iritantă, nici în segmentul superior (stomac, intestin subţire), nici în segmentul distal (colon). După administrarea orală substanţa nu se absoarbe, realizînd concentraţii foarte mari în lumenul intestinal, fără a produce iritaţie locală.

Acest mod de administrare este uneori de utilitate deosebită, mai ales în enteritele stafilococice.

Manifestările renale apar după 7—10—15 zile de tratament cu vancomicină şi evoluează progresiv dacă nu sînt sesizate la timp şi dacă tratamentul nu este întrerupt. Ele se caracterizează prin p r o t e i n u r i e importantă cu albumine avînd greutatea moleculară pînă la 100 000 şi cu *cilindrurie* cu cilindri granuloşi şi hialini. Dacă nu este suspendat tratamentul antibiotic, albuminuria creşte, cilindruria se intensifică, se produce *retenţie azotată,* diureza scade şi se poate instala *insuficienţa renală acută.*

Coexistenţa albuminuriei cu cilindruria evidenţiază o afectare renală mixtă, glomerulotubulară, de intensitate moderată la început, dar care poate evolua pînă la prăbuşirea totală a capacităţii funcţionale renale. Eliminarea, aproape în întregime prin rinichi, şi concentraţia mare a vancomicinei în urină pot explica acţiunea toxică directă pe care o exercită antibioticul asupra membranei glomerulare (care se traduce prin creşterea permeabilităţii sale) şi asupra celulelor tubulare (a căror capacitate funcţională o reduce foarte mult).

Scanned with OKEN Scanner

Întreruperea la timp a antibioticului duce la dispariţia acestor tulburări.

De menţionat că frecvenţa accidentelor renale este mult mai mare la bolnavii cu antecedente renale decît la cei indemni. De aceea, se impune mult discernămînt în recomandarea vancomicinei la bolnavii cu trecut renal.

Ototoxicitatea se manifestă prin *scăderea rapidă a acuităţii auditive*, la început pentru sunetele cu tonalitate înaltă, apoi şi pentru cele medii. Hipoacuzia poate trece nesesizată de bolnav un timp, după care devine foarte supărătoare, putînd duce la surditate. În faza subclinică, audiograma va evidenţia deficitul auditiv, constatînd o hipoacuzie de tip percepţie, care poate constitui un sprijin important în conducerea tratamentului. Întreruperea la timp a tratamentului antibiotic poate duce la recăpătarea acuităţii auditive anterioare ; o dată instalată surditatea, ea nu mai cedează, transformînd bolnavul într-un infirm.

Şi în acest caz frecvenţa şi intensitatea tulburărilor auditive sînt mai mari la cei care au urmat tratament cu antibiotice cu adresabilitate otică.

PAROMOMICINA *

Antibiotic extras din *Streptomyces rhinosus paromomicinus*, cu structură oligozaharidică, cu spectru de acţiune asemănătoare kanamicinei şi neomicinei (bacili gram-negativi, coci gram-pozitivi), şi acţiune antiamebiană, este folosit ca antibiotic de excepţie. Întrucît nu se resoarbe pe cale digestivă şi este eliminată prin scaun sub formă activă, paromomicina este indicată în enteritele cu stafilococi sau cu b. coli patogeni, în dizenteria amebiană şi în sterilizarea tubului digestiv preoperator sau în encefalopatia portală.

Utilizarea paromomicinei la început pe cale parenterală a evidenţiat efecte nefrotoxice serioase, care au dus la abandonarea căii parenterale.

În administrarea orală pot apărea tulburări digestive de ordin iritativ sau produse prin dismicrobism.

Manifestările digestive iritative : *greţuri, anorexie, vărsături* şi *diaree*, care sînt puţin importante şi cedează spontan. Tulburările produse prin *dismicrobism* sînt foarte rar întîlnite, fie ca enterite cu germeni rezistenţi la paromomicină, fie ca infecţii candidozice. Acestea sînt de minoră importanţă şi, dată fiind durata scurtă a tramentului, nu necesită un tratament deosebit.

Manifestările alergice sînt rare în timpul tratamentului cu paromomicină, atît din cauza potenţialului alergenic scăzut al substanţei, cît şi din lipsa de resorbţie digestivă.

Dat fiind spectrul de acţiune asemănător cu al altor antibiotice, pe de o parte, şi acţiunea antimicrobiană de intensitate moderată, pe de alta, paromomicina este rar utilizată în terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

FRAMICETINA *
(Soframicina)

Antibiotic produs de *Streptomyces lavandulae* cu spectru larg de acţiune (germeni gram-pozitivi, enterobacteriacee, unele tulpini de *Proteus*, bacilul piocianic şi *Aerobacter)*, din cauza toxicităţii sale mari pe cale generală, se foloseşte numai pentru acţiunea locală.

Îşi găseşte indicaţiile în infecţiile locale cutanate, bucale, urologice, articulare, meningiene şi în infecţiile digestive cu germeni sensibili (stafilococi, colibacili patogeni).

Efectele nefrotoxice şi *ototoxice* sînt de acelaşi tip cu cele produse de vancomicină, însă de intensitate mai mare, fapt pentru care *este contraindicată folosirea sa pe cale parenterală.*

În administrarea *locală:* focal şi perifocal, cutanat, rahidian (5 mg dizolvate în 10 ml soluţie clorurosodică izotonică), cît şi în cea orală, este foarte bine tolerată. Nu s-au semnalat manifestări iritative legate de calea de administrare. Pentru evitarea efectelor toxice grave pe care le poate produce, administrarea framicetinei nu se va prelungi peste 10 zile în aplicaţiile locale sau *per os* (chiar dacă resorbţia digestivă a substanţei este practic nulă).

ALBOMICINA *
(Griseina)

Antibiotic cu structură polipeptidică, cu acelaşi spectru de acţiune la penicilină, este folosit ca antibiotic de rezervă. Lipsa acţiunii iritante locale (s.c. sau i.v.), a acţiunii toxice generale, a manifestărilor alergice, ca şi acţiunea de potenţare pe care o exercită asupra sulfamidelor şi antibioticelor, sînt calităţi importante ale abomicinei. Intensitatea moderată a acţiunii antimicrobiene, maniabilitatea redusă (soluţia este foarte repede inactivată la temperatura camerei), ca şi preţul ridicat limitează mult utilizarea terapeutică a albomicinei.

ECMOLINA *

Antibiotic extras din unele specii de peşti, are acţiune antimicrobiană slabă (coci gram-pozitivi şi negativi), fapt pentru care este desemnat ca antibiotic de excepţie. Are însă 2 calităţi care sporesc interesul pentru această substanţă, cel puţin sub aspect teoretic:

— potenţează acţiunea penicilinei (mai mult decît albomicina). Astfel, s-a constatat că 200 000 u. penicilină G asociată cu 10 mg Ecmolină (2 ml din soluţia 5‰) exercită acţiune antimicrobiană egală cu a 400 000 u. penicilină G;

— pare să împiedice propagarea infecţiei gripale, avînd, astfel, valoarea profilactică.

Scanned with OKEN Scanner

Cu toate că este lipsită de efecte secundare nedorite şi că exercită acţiune de protenţare a penicilinei, din cauza preţului de cost ridicat nu pot fi valorificate aceste calităţi ale Economiei. Speranţele pe care le-a trezit în legătură cu profilaxia infecţiei gripale nu au fost confirmate de practică.

LINCOMICINA
(Albiotic)

Antibiotic produs de *Streptomyces lincolnensis,* are spectru de acţiune limitat la germenii gram-pozitivi, dar intensitatea acţiunii antimicrobiene este superioară multor antibiotice.

Datorită stabilităţii sale în mediu acid, care îi conferă posibilitatea de administrare orală, ca şi lipsei efectelor secundare nedorite, lincomicina se dovedeşte a fi de un real folos în tratamentul de lungă durată al infecţiilor stafilococice, streptococice şi pneumococice (pneumonii, osteomielite cronice stofilococice, septicemii, endocardita lentă, rinofaringite).

Experienţa clinică este aceea care va aprecia dacă acest antibiotic îşi va găsi un loc printre cele cu foarte mare utilizare terapeutică sau dacă, nejustificînd speranţele, va fi trecut pe lista antibioticelor cu utilizare limitată sau chiar foarte limitată.

SULFAMIDE

Descoperirii proprietăţilor chimioterapice ale sulfamidelor de către Domagk i-au urmat o serie de cercetări care au avut ca rezultat lărgirea indicaţiilor terapeutice ale acestei clase de substanţe.

Astfel, s-au obţinut pe de o parte o serie de substanţe cu acţiune antimicrobiană superioară celor folosite iniţial, iar pe de altă parte, sulfamide cu acţiune antidiabetică, diuretică şi, se pare, chiar hepatoprotectoare.

Reconsiderarea acţiunii antimicrobiene a sulfamidelor a condus la stabilirea unor noi indicaţii terapeutice şi la modificarea posologiei iniţiale a acestora. De aceea, cunoaşterea efectelor secundare nedorite este imperios necesară, în vederea valorificării depline a acţiunii lor principale.

Accidentele terapeutice produse de sulfamide sînt de ordin iritativ local, digestive, alergice, renale şi hematologice.

Acţiunea iritantă locală variază în funcţie de calea de administrare : puternică pentru calea intrarahidiană şi pentru seroase, moderată pentru vene şi muşchi, şi foarte slabă pentru tubul digestiv.

Administrarea pe seroase este foarte iritantă, fapt pentru care este contraindicată. *Calea intrarahidiană* este nu numai iritantă, dar şi inutilă, deoarece datorită difuzibilităţii mari, sulfamidele ajung în lichidul cefalorahidian în concentraţie de 50—80% din cea sanguină, con-

Scanned with OKEN Scanner

centrație suficientă pentru a-și exercita acțiunea antimicrobiană asupra infecțiilor meningiene.

Administrarea i.v. este iritantă asupra peretelui venos : aceasta se traduce prin dureri pe traiectul venei în timpul injectării și chiar tromboflebite ale venelor respective ; introdusă paravenos, soluția de sulfamidă produce necroza și sfacelarea țesutului paravenos superficial.

Administrarea i.m. și s.c. este cel mai puțin iritantă local, fiind, în general, bine tolerată timp de cîteva zile. De remarcat că adulții suportă mai bine administrarea i.m., iar copiii și sugarii, calea subcutanată.

Adminstrarea orală este cea mai bine tolerată și cu cea mai redusă acțiune iritantă locală. Rareori, și numai în cazul tratamentelor prelungite și cu doze mari, pot apărea grețuri, inapetență, vărsături. Acestea sînt de mică importanță și nu necesită tratament special. Pentru evitarea lor, fiecare priză se va administra în timpul mesei ; sub formă de suspensie sulfamidele sînt mai puțin iritante și se asigură o resorbție mult mai bună.

Inapetența, grețurile și vărsăturile care apar uneori au un mecanism complex de producere :

— acțiunea iritantă gastrică și intestinală exercitată de substanța respectivă ;

— acțiunea excitantă pe care o exercită sulfamidele asupra centrului bulbar al vomei, aceste manifestări apărînd și după administrarea parenterală.

Acțiunea iritantă locală se datorește atît structurii de bază sulfamidice, cît, mai ales, sărurilor sodice ale acestora (sulfamidele sînt, practic, insolubile în apă, în schimb sărurile lor sodice au o mare solubilitate, fiind, din acest motiv, și cele mai utilizate).

Manifestările neuropsihice sînt estimate la 1% din numărul bolnavilor cărora li se instituie acest tratament. Acestea se traduc prin *stare de oboseală accentuată*, diferite *tulburări psihice*, care pot merge pînă la *stări confuzive*. Frecvența lor este mai mare la cei cu infecții severe, la alcoolici, la cei cu antecedente psihiatrice. Este greu de apreciat cît dintre aceste manifestări țin de medicație și cît de boala infecțioasă pentru care s-a instituit sulfamidoterapia sau de predispoziția individuală.

Manifestările neurologice se caracterizează prin : *parestezii în membre, dureri la presiunea maselor musculare*, care apar ca o complicație foarte rară a tratamentului sulfamidic ; sînt mai frecvente după sulfatiazol și mai rare după sulfadiazine.

Substratul histopatologic al acestei simptomatologii este constituit de lezarea multiplă a nervilor periferici. Polinevritele postsulfamidice sînt reversibile la interval variabil de la întreruperea tratamentului. Leziunile celulelor din coarnele anterioare ale măduvei spinării, constatate după administrarea sulfametiltiazolului sînt ireversibile ; apariția fasciculațiilor musculare, a reacției de degenerescență electrică și a atrofiilor musculare constituie manifestările clinice și electrice ale acestor leziuni medulare. Din aceste motive sulfametiltiazolul a fost scos din uzul terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

Ameţelile care apar, uneori, în cursul tratamentelor de lungă durată şi cu doze mari, traduc un efect iritant asupra aparatului vestibular, pe care îl exercită sulfamidele ; ameţelile scad treptat în intensitate şi dispar la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Accidentele hematologice sînt rare, dar au o deosebită gravitate, ceea ce impune cunoaşterea şi cercetarea lor în cursul tratamentului sulfamidic. Ele se manifestă prin anemie, leucopenie, care poate evolua pînă la agranulocitoză şi trombocitopenie.

a) *Anemia postsulfamidică* este de 2 feluri :

— *anemie aplastică*, expresie a acţiunii toxice medulare exercitată de sulfamide (în special sulfatiazolul şi foarte rar sulfadiazinele) ; ea evoluează cu trombocitopenie şi leucopenie, modificări care constituie expresia periferică a hipoplaziei sau aplaziei medulare ;

— *anemie hemolitică acută*, cu evoluţie deseori fatală, care apare în proporţie de 5/10 000 din cazurile tratate. Ea se caracterizează prin apariţia bruscă a unui sindrom anemic, icter, ascensiune termică, hepatomegalie şi a unui tablou hematologic de hemoliză (hiperbilirubinemie, reticulocitoză, urobilinurie etc.). Debutul semnelor clinice este precoce, după 1—3 zile de la începerea tratamentului cu sulfamide şi atinge maximum în ziua a 4-a — a 5-a.

În explicarea apariţiei anemiei hemolitice acute au fost incriminaţi 2 factori :

— alergia — hemoliza acută masivă fiind expresia unui conflict antigen-anticorp la nivelul hematiei ;

— deficitul de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază, care devine evident clinic şi hematologic în timpul tratamentului sulfamidic.

b) *Leucopenia* este destul de frecvent întîlnită în timpul administrării de sulfamide, interesînd în special granulocitele ; reducerea discretă a numărului leucocitelor fiind rapid reversibilă după încetarea tratamentului, nu ridică probleme terapeutice deosebite.

c) *Agranulocitoza*, întîlnită în 1—3‰ din cazuri, este un accident grav, care apare între a 3-a şi a 4-a săptămînă de tratament ; se manifestă clinic printr-un sindrom toxico-septic şi un sindrom de mucoase, care aminteşte angina agranulocitară produsă de amidopirină. Din punct de vedere hematologic, se constată în sîngele periferic scăderea importantă a numărului de leucocite (3 000—2 000—1 000 de elemente/mm^3), iar în măduva osoasă se evidenţiază oprirea maturaţiei elementelor seriei granulocitare la nivelul mieloblastului.

Mecanismul prin care sulfamidele produc neutropenia şi agranulocitoza este alergic, răspunsul hematologic constituind o formă de manifestare a sensibilizării seriei albe la această grupă de medicamente.

d) *Trombocitopenia*, cu sau fără manifestări clinice (erupţie purpurică), este foarte rar întîlnită (3/10 000 de cazuri) în timpul tratamentului cu sulfadiazine. Cazurile grave evoluează cu sindrom hemoragipar sever, care nu răspunde la tratamentul susţinut cu transfuzii de sînge şi evoluează letal. Mecanismul de producere este — foarte probabil — alergic, fiind vorba de o reacţie de hipersensibilizare.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările alergice sînt relativ frecvente în timpul tratamentului cu sulfamide, fiind cuprinse între 5 și 10% din numărul bolnavilor care urmează acest tratament.

Ele se manifestă prin erupții cutanate, fotosensibilizare și febră medicamentoasă.

Erupțiile cutaneo-mucoase sînt întîlnite cu frecvență variabilă, în funcție de sulfamida utilizată, de la 1% pentru sulfadiazine, pînă la 5% pentru sulfatiazol. Erupțiile cutanate prezintă manifestări clinice foarte variate ca aspect și intensitate : erupții urticariene, scarlatiniforme, morbiliforme, pemfigoide, erizipeloide, peteșiale, evoluînd pînă la dermită exfoliativă ; se poate întîlni relativ frecvent edem angioneurotic.

Manifestările din partea mucoaselor sînt destul de des întîlnite, însă rareori sînt consemnate sau puse în legătură cu tratamentul sulfamidic. Cele mai ușor de sesizat sînt cele conjunctivale (mucoase accesibile examenului clinic), care se traduc prin hiperemie conjunctivală, edem moderat, iar pe plan subiectiv, prin senzația de corp străin și clipit frecvent. Poate că și alte mucoase sînt interesate, dar nu au o expresie clinică caracteristică pentru a atrage atenția asupra acestei suferințe. În acest sens este posibil ca în mecanismul de producere a greșurilor și vărsăturilor, interesarea mucoasei gastro-intestinale să aibă un anumit rol.

Apariția manifestărilor cutanate în timpul tratamentului sulfamidic se situează între a 10-a și a 12-a zi, putînd, apărea însă mai devreme sau mai tîrziu. Ele interesează regiuni limitate sau pot fi generalizate ; în cele mai multe cazuri interesează fața, extremitățile și jumătatea superioară a toracelui. De cele mai multe ori sînt de durată scurtă (cîteva zile) ; în cazurile grave, pot persista timp îndelungat. Dermatita exfoliativă este de prognostic grav, avînd, în general, o evoluție fatală.

Manifestările cutaneomucoase care apar în cursul sulfamidoterapiei se însoțesc, în majoritatea cazurilor, de *eozinofilie* moderată. Ea este paralelă în cele mai multe cazuri cu intensitatea modificărilor cutanate și dispare la 5—7 zile după acestea.

Faptul că nu se constată modificări cantitative sau calitative ale trombocitelor în nici una din formele de manifestare cutanată a hipersensibilizării la sulfamide, ca și proba Rumpel-Leede pozitivă, pledează pentru un mecanism angiotoxic în producerea manifestărilor hemoragice cutanate.

Fotosensibilizarea a fost constatată cu frecvență foarte mare la bolnavii care au fost recent vaccinați împotriva variolei ; cu frecvență mai mică se constată, însă, și la bolnavii expuși la soare sau care urmează tratament fizioterapic cu raze ultraviolete în timpul tratamentului cu sulfamide. S-a constatat un paralelism între doza zilnică și durata tratamentului pe de o parte, intensitatea sensibilizării la lumină (ca și a oricărei erupții cutanate, de altfel), pe de altă parte.

Febra medicamentoasă apare cu frecvență variabilă, de la 1% în cursul tratamentului cu sulfadiazine, pînă la 5% după sulfatiazol. Ea apare, în majoritatea cazurilor, în aceeași perioadă cu manifestările

Scanned with OKEN Scanner

cutanate — între zilele a 8-a și a 10-a — însă poate apărea și înainte sau după această perioadă. La aproximativ jumătate din bolnavi, ascensiunea termică evoluează concomitent cu erupția maculopapuloasă pruriginoasă și uneori cu cefalee, frisoane și stare de rău general.

Ascensiunea termică poate fi cuprinsă între 38 și 40° și, de cele mai multe ori, ridică probleme dificile de interpretare. Apariția sa după 8—10 zile de tratament sulfamidic este relativ ușor de interpretat ca avînd legătură cu medicamentul, deoarece, pînă la această dată, febra produsă de infecția respectivă a diminuat sau a dispărut. Cînd febra medicamentoasă se suprapune celei infecțioase, aceasta din urmă va crește nemotivat, fiind în discordanță cu manifestările clinice ale infecției. Asocierea erupțiilor cutanate, a eozinofiliei sau a altor modificări patologice care traduc o hipersensibilizare a organismului ușurează diagnosticul.

Întrucît febra medicamentoasă care apare în cursul tratamentului sulfamidic anunță instalarea unor manifestări hematologice, care sînt grave prin natura lor (agranulocitoza, anemia hemolitică), ea are valoare prognostică importantă și constituie un element principal în conducerea tratamentului cu această medicație.

Majoritatea autorilor consideră că manifestările de hipersensibilizare (locale sau generale) la sulfamide se datoresc produșilor de degradare metabolică și în special produșilor de oxidare.

S-au citat, de asemenea, ca manifestări de hipersensibilitate o simptomatologie clinică polimorfă, care amintește afecțiunile de colagen (periarterita nodoasă, eritemul nodos), ale căror modificări histopatologice arteriale traduc un proces de sensibilizare.

Întrucît nu există posibilitatea efectuării unei desensibilizării specifice la sulfamide, se impune mult discernămînt în interpretarea accidentelor alergice apărute în timpul tratamentului și în stabilirea conduitei terapeutice ulterioare : suprimarea tratamentului, înlocuirea sulfamidelor cu antibiotice etc.

Manifestările renale sînt, atît prin frecvență (5% din cazuri), cît și prin importanța lor, cele mai grave accidente produse de sulfamide administrate pe cale generală. Cu toată gravitatea lor, numai în puține cazuri ele au o expresie clinică (dureri lombare, cu iradiere anterior în hipogastru, ascensiune termică, hematurie macroscopică), majoritatea evoluînd mult timp subclinic. Cercetarea sedimentului urinar în timpul tratamentului cu sulfamide a evidențiat cilindrurie, albuminurie, hematurie și prezența cristalelor de sulfamide sau ale metaboliților acestora.

Manifestările clinice sau cele urinare biochimice se datoresc depozitării cristalelor de sulfamidă în tubii renali sau în afara acestora : calice, bazinet, uretere, vezică. Existența acestora sub formă cristalizată determină iritații în vecinătatea locului unde s-au depus, care duc la apariția hematiilor în urină. Albuminuria se datorește, atît scăderii resorbției tubulare a albuminelor filtrate în mod normal prin urină, cît și hematuriei. Cilindruria constituie expresia alterărilor tubulare produse fie direct de către sulfamida respectivă, fie prin tulburările vasculare reflexe pe care le produce aceasta.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologia clinică, atunci cînd este prezentă, traduce existența unor depozite de cristale de sulfamide situate la nivelul calicelor, bazinetului, ureterelor, și — mai rar — al vezicii urinare. Cu toată evoluția zgomotoasă, ele nu au gravitatea leziunilor produse de cristalizarea intratubulară a acestor substanțe.

Indiferent de locul unde are loc cristalizarea sulfamidelor (și nu precipitarea lor, așa cum se obișnuiește a se considera), aceasta se datorește condițiilor fizico-chimice, atît tubulare, cît și generale. În trecerea urinii de-a lungul tubilor, pH-ul scade, iar, pe măsura resorbției facultative a apei în porțiunea proximală a tubilor, concentrația sulfamidei crește. Ca urmare, substanța poate traversa conductul tubular și poate fi eliminată în urina definitivă într-o soluție suprasaturată.

În condițiile existenței unor alterări tubulare preexistente, inflamatorii sau obstructive, sau în cazurile în care limita suprasaturației este depășită, poate avea loc cristalizarea substanței active. Cristalele se formează în porțiunea distală a tubilor contorți și sedimentează în porțiunea terminală a tubilor colectori și în calice; dacă concrețiunile astfel formate sînt mici, ele sînt antrenate de fluxul urinar și eliminate ca atare (cristaluria cu cristale caracteristice fiecărei sulfamide în parte). Dacă nu pot fi eliminate imediat, depozitele de cristale, rămînînd pe loc, obstruează tubii colectori și constituie puncte de sedimentare a calciului, care conferă acestor depozite caracterul radioopac.

Solubilitatea sulfamidelor este foarte variabilă de la o sulfamidă la alta, și capacitatea lor de cristalizare, respectiv de obstruare tubulară sau extratubulară, este diferită. În general, formele acetilate cristalizează mai ușor decît cele neacetilate (de altfel acetilarea *scade* activitatea antimicrobiană și *crește* acțiunea toxică generală și capacitatea de cristalizare a sulfamidelor, mai ales în urina acidă). Întrucît cea mai mare parte din sulfamide este metabolizată prin acetilare, fiind cuprinsă între 15% pentru sulfadiazine și 80% pentru sulfametazină, este lesne de înțeles frecvența mare a accidentelor renale întîlnite în cursul tratamentului cu sulfamide.

Concentrația sulfamidelor în urină și, respectiv, capacitatea de precipitare tubulară este în raport direct proporțional cu diureza și cu viteza de eliminare urinară a acestora. Astfel, menținerea unei diureze medii de 2 l/24 de ore realizează concentrații urinare de sulfamide nefavorabile cristalizării tubulare a acestora. De asemenea, menținerea unui pH neutru sau alcalin al urinii crește solubilitatea sulfamidelor, evitînd acest efect secundar nedorit.

De aceea, sulfamidele cu mare solubilitate (sulfizoxazolul, sulfaureea, sulfatiureea) produc rar cristalurie; sulfamidele cu eliminare rapidă (sulfaureea), realizînd concentrații mari urinare (300—400 mg/100 ml urină), expun la riscuri mult mai mari decît cele cu eliminare lentă (sulfamidele de depozit) a căror concentrație urinară este cu mult inferioară (10—20 mg/100 ml urină) celor care favorizează precipitarea.

Acțiunea puternică a sulfanilamidei de inhibare a anhidrazei carbonice poate explica, prin acidoza pe care o produce, capacitatea mare de a cristaliza la nivelul tubilor renali.

Scanned with OKEN Scanner

Pseudo cianoza constituie, de asemenea, un efect secundar nedorit, care, chiar dacă este impresionant pentru bolnav, este, de regulă, lipsit de gravitate; era mult mai frecventă înainte, cînd se foloseau pe scară largă sulfanilamida și sulfapiridina. Ea constă în colorarea în albastru-violet a tegumentelor și mucoaselor, care apare după cîteva zile de tratament sulfamidic; dispare la scurt timp după întreruperea tratamentului. Această coloraţie se datorește atît methemoglobinei produsă de sulfamide, cît și unor produși coloraţi ai acestora. Întrucît nu este gravă, nu necesită terapie deosebită.

TRATAMENT

Manifestările alergice. Erupţiile cutanate sînt în general reversibile spontan și nu necesită măsuri terapeutice deosebite. Erupţiile urticariene, edemul angioneurotic și reacţiile anafilactice grave pot fi suprimate prin administrare de substanţe simpaticomimetice (adrenalină, efedrină etc.).

În vederea evitării *fotosensibilizării,* se contraindică expunerea la soare a bolnavilor care fac tratament cu sulfamide, cît și eventualele tratamente fizioterapice cu raze ultraviolete, atît în timpul, cît și 1—2 săptămîni de la întreruperea administrării medicaţiei sulfamidice.

Febra medicamentoasă, fiind element de prognostic grav, impune cercetarea ei cu atenţie și, în cazul apariţiei sale, tratamentul sulfamidic se va întrerupe. Se va atrage atenţia bolnavului asupra acestui accident și se va evita administrarea sulfamidelor pentru tot restul vieţii, întrucît manifestările hematologice grave pot apărea la intervale foarte mari de la prima administrare a sulfamidelor.

Apariţia *erupţiilor cutanate* impune multă atenţie din partea medicului în urmărirea tratamentului. Intensificarea acestora, ca și apariţia altor manifestări de hipersensibilizare, impun întreruperea tratamentului sulfamidic. După suprimarea administrării, leziunile cutanate dispar la scurt timp; uneori se poate produce o descuamare tegumentară, după care aspectul tegumentelor devine normal.

Întrucît manifestările alergice produse de sulfamide apar cu intensitate mai mare, fiind de gravitate extremă, sau pot fi de durată foarte lungă (zeci de ani), *se va contraindica administrarea pe cale externă a sulfamidelor;* această cale este dotată cu potenţialul alergogen cel mai mare. În plus, această cale prezintă următoarele inconveniente:

— nu asigură realizarea unor concentraţii active antimicrobiene;
— produce reacţii de sensibilizare (și altele decît cele cutanate) și chiar toxice la indivizi sensibili;
— favorizează apariţia rezistenţei microbiene; puroiul și detritusurile tisulare bogate în acid paraaminobenzoic diminuează pînă la anihilare acţiunea antimicrobiană a sulfamidelor.

Acţiunea iritantă locală poate fi evitată sau redusă prin metode și mijloace relativ simple, la îndemîna oricărui practician.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel se va evita administrarea intrarahidiană şi pe seroase a sulfamidelor. *Calea i.v.*, cînd este absolut necesară, se va limita la cîteva zile, după care se va institui tratamentul *per os*. În acest caz se va folosi ca solvent soluţia clorurosodică izotonică sau soluţia de lactat de sodiu M/6 cu pH=7,5. Se va căuta, pe cît posibil, să se schimbe cît mai des vena, în vederea evitării accidentelor tromboflebitice.

Iritaţia musculară va fi minimă, dacă se va injecta profund şi dacă se va schimba mai des locul de injecţie; în acest sens, se vor folosi şi masele musculare ale coapselor, care asigură o resorbţie la fel de bună ca şi musculatura fesieră. Se vor evita injecţiile i.m. la copii şi sugari, la care este preferabilă administrarea subcutanată, mult mai puţin iritantă pentru această categorie de bolnavi.

Pentru diminuarea iritaţiei digestive, s-a încercat asocierea fiecărei prize de sulfamide cu un antiacid, cel mai indicat fiind bicarbonatul de sodiu. Cercetările biochimice au arătat însă că bicarbonatul (ca toate alcalinizantele, de altfel) accelerează resorbţia digestivă a sulfamidelor şi, respectiv, eliminarea lor, dar nu măresc cantitatea resorbită. Resorbţia se face la fel ca şi în cazul administrării sulfamidelor singure, o mică parte în stomac, iar restul în intestinul subţire (circa 70—90% din cantitatea administrată *per os* este resorbită în sînge).

Accidentele hematologice trebuie cercetate şi urmărite îndeaproape, deoarece pot avea gravitate foarte mare.

Dacă leucopenia moderată, frecvent întîlnită în cursul tratamentului cu sulfamide, nu necesită întreruperea administrării, dispărînd la scurt timp după suprimarea tratamentului, anemia (indiferent de cauză) şi agranulocitoza impun întreruperea imediată a tratamentului şi luarea măsurilor de urgenţă. Astfel, *anemia hemolitică acută* necesită transfuzii repetate de sînge, în funcţie de gradul anemiei, şi administrarea unui preparat injectabil de fier, pentru stimularea regenerării eritrocitare; se vor administra lichide în cantitate mare, pentru favorizarea eliminării urinare a sulfamidelor.

Anemia aplastică necesită — pe lîngă transfuzii repetate de sînge — şi antibiotice, pentru preîntîmpinarea sau suprimarea infecţiei.

În toate cazurile de anemie apărute în cursul tratamentului sulfamidic, se va avea totdeauna în vedere faptul că sîngele conservat conţine sulfamide în calitate de conservant, care pot agrava manifestările hematologice. De aceea, în aceste cazuri sînt de preferat transfuziile directe de la donator la primitor, cînd este posibil acest lucru.

Agranulocitoza necesită tratament antibiotic susţinut în vederea evitării infecţiilor care apar ca urmare a scăderii puterii de apărare a organismului şi administrare de factori stimulatori ai granulopoiezei (acizi nucleici sau precursori ai acestora).

O dată apărut un episod hemolitic sau agranulocitar la un bolnav în timpul tratamentului cu sulfamide, se va contraindica, pentru toată viaţa, orice preparat din această categorie.

În vederea sesizării apariţiei accidentelor hematologice, se vor cerceta concentraţia hemoglobinei şi numărul leucocitelor la interval de 2—3 zile în prima săptămînă (perioada critică pentru anemia hemoli-

Scanned with OKEN Scanner

tică) și la 4—5 zile în cazul tratamentelor care se prelungesc peste 10 zile (perioada critică pentru agranulocitoză fiind între săptămînile a 3-a și a 4-a).

Tratamentul accidentelor renale este cu atît mai eficace și mai simplu, cu cît se instituie mai precoce. Evoluția spre insuficiență renală acută a unora dintre cazurile în care manifestările renale au fost pe prim plan impun atenție foarte mare și luarea unor măsuri profilactice.

Se va evita asocierea sulfamidelor cu hexametilentetramina (Urotropină), deoarece aceasta, eliberînd formol în căile urinare intra- și extrarenale, favorizează cristalizarea și formarea unor precipitate inactive din punct de vedere antimicrobian.

Întrucît nu se cunoaște nici un antagonist specific al efectelor toxice, și mai ales al celor renale, produse de sulfamide, se impune luarea de măsuri care să evite sau să reducă la minimum aceste efecte secundare nedorite. Astfel, se va căuta să se realizeze o diureză de 2—3 l/24 de ore, care este capabilă să reducă concentrația tubulară a sulfamidelor și, deci, posibilitatea cristalizării lor.

Administrarea de bicarbonat de sodiu în cantități capabile să alcalinizeze urina inhibă retroresorbția tubulară a sulfamidelor, fapt care are ca urmare creșterea excreției renale de sulfamide, în forma lor activă sau acetilată. Cantitățile zilnice de bicarbonat de sodiu necesare în vederea evitării cristaluriei sulfamidice sînt de minimum 12 g, repartizate în prize egale, la 6—8 ore interval. Se pot folosi în acest scop și alte săruri de sodiu pe cale orală : acetatul, lactatul sau citratul. În stabilirea dozelor necesare este important a se urmări, zilnic sau la 2 zile, urina, în vederea menținerii pH-ului necesar pentru prevenirea cristaluriei. În condițiile tratamentului parenteral cu sulfadiazină se poate administra, ca soluție alcalinizantă a urinii, lactatul de sodiu în concentrație de M/6, în cantitate de 500 ml, repetată, pe cît posibil, la 12 ore. Perfuzia de glucoză în concentrație de 5—10% are capacitatea de a accelera excreția renală a sulfamidelor.

Cu toate acestea, menținerea unui volum urinar crescut nu este totdeauna suficientă, pentru a împiedica cristaluria, chiar în cazul în care urina diluată este mai puțin acidă și conține cantități mai mici de sulfamidă acetilată. În vederea evitării accidentelor renale legate de capacitatea de cristalizare tubulară a sulfamidelor au fost introduse în terapeutică asocieri sulfamidice. Principiile fizico-chimice care au fundamentat aceste asocieri se bazează pe coexistența în soluție a mai multor substanțe, ca și cînd fiecare dintre ele ar fi singură, fără să modifice solubilitatea celorlalte. Astfel, în cazul asocierii sulfamidice, în urină se elimină, fără să precipite, cantități de sulfamide mult superioare celor eliminate în cazul administrării aceleiași doze dintr-o singură sulfamidă.

Astfel de asocieri folosite mai frecvent în terapeutică sînt următoarele :

— Sulfamerazina + sulfizopropoxibenzol = Dosulfin.
— Sulfatiuree + Marfanil = Marbadal.

Scanned with OKEN Scanner

— Sulfaetiltiodiazol + sulfamerazina = Protocid.
— Sulfatiazol + sulfacetamida + sulfadiazina = Plurisulfan, Triaseptil.
— Sulfatiuree + Marfanil + sulfamerazina = Supronal.
— Sulfadiazina + sulfamerazina + sulfadimerazina = Trisulfazina.

ANTIMICOTICE

Introducerea în terapeutică a antibioticelor cu acţiune antimicotică a constituit o etapă importantă în tratamentul unor afecţiuni provocate de diferite ciuperci. Utilizarea dezinfectantelor, (iodului, acidului salicilic, acidului benzoic, B-naftolului, rezorcinei, crizarobinei, a derivaţilor de hidroxichinolină, acidului undecilenic, acidului caprilic, violetului de genţiană) era limitată numai la micozele cutanate, şi acolo cu rezultate inconstante.

Cercetările efectuate în vederea găsirii de antibiotice noi au dus la obţinerea unor substanţe — produse ale activităţii metabolice ale unor ciuperci din genul *Penicilium* sau *Streptomyces* — care au capacitatea de a împiedica dezvoltarea şi înmulţirea ciupercilor sau chiar de a le omorî. Dintre acestea, unele au spectru larg de acţiune, dar acţiunea lor nocivă se exercită în măsură aproape egală atît asupra agentului patogen, cît şi asupra organismului-gazdă. De aceea sînt folosite numai extern, în aplicaţii locale, de unde se resorb cantităţi minime, sub nivelul celor care produc efecte toxice. Antimicoticele au spectru de acţiune mai limitat au electivitate mai mare pentru agentul patogen, fapt care le conferă avantajul administrării pe cale generală.

Antibioticele folosite curent în terapeutica afecţiunilor produse de ciuperci sînt : Griseofulvina, Nistatina şi Amfotericina B.

GRISEOFULVINA
(Likuden, Fulvicin)

Antibiotic extras din *Penicilium griseofulvum* are un spectru de acţiune bine definit, fungistatic asupra genurilor *Tricophyton, Microsporium* şi *Achorion,* agenţi patogeni ai unor epidermomicoze.

Efectele secundare nedorite produse de griseofulvină în administrarea în cure de scurtă durată sînt minime. Întrucît, însă, durata medie a tratamentului micozelor pielii capului este de 3—4 săptămîni, a micozelor părului de 4—6 săptămîni, iar a onicomicozelor prelungindu-se la 4—6 luni, este explicabilă apariţia diferitelor efecte secundare la dozele zilnice de 0,5—1 g. Accidentele produse de griseofulvină sînt : digestive, alergice, renale, hematologice şi neurologice.

Manifestările digestive sînt întîlnite mai ales în tratamentele de lungă durată, apărînd mai frecvent după 30—40 de zile de tratament. Pot apărea *greţuri, vărsături, inapetenţă,* care traduc acţiunea iritantă a substanţei asupra mucoasei gastrointestinale. Pentru faptul că griseo-

Scanned with OKEN Scanner

fulvina se prezintă ca o pulbere microcristalină cu gust amar, se administrează în tablete drajeificate, stratul periferic de zahăr mascînd gustul neplăcut al substanței. Absorbția intestinală inconstantă și parțială a griseofulvinei explică acțiunea iritantă a acesteia asupra mucoasei intestinale, restul de substanță neresorbită exercitînd acțiune asupra intestinului subțire și asupra colonului, tradusă prin *diaree*. Uneori, după utilizarea griseofulvinei timp îndelungat s-au citat cazuri de uscăciune a mucoasei bucale, produsă, probabil, prin acțiunea directă a substanței asupra glandelor salivare (celelalte glande exocrine, digestive sau extradigestive nu sînt influențate). Rareori această senzație este supărătoare încît să necesite tratamente speciale. În unele cazuri este suficientă mestecarea, timp de 20—30 de minute, a unei bucăți de gumă de mestecat. În general, manifestările digestive sînt de mică importanță și nu necesită întreruperea tratamentului sau alte măsuri.

Manifestările alergice sînt relativ frecvent întîlnite în cursul tratamentului cu griseofulvină, mai ales cînd durata acestuia depășește 1—2 luni. Ele se pot traduce prin manifestări cutanate — erupții, fotosensibilizare — sau printr-un tablou clinic polimorf care amintește boala serului.

Erupțiile cutanate pot prezenta diferite aspecte : eritematoase, maculopapuloase, urticariene, veziculoase, peteșiale, care apar, fie brusc, fie treptat și care dispar, de cele mai multe ori, în 5—7 zile, chiar în condițiile continuării tratamentului. Chiar dacă persistă mai mult timp, nu impun întreruperea tratamentului ; administrarea de antihistaminice diurne sau dintre cele cu efect hipnotic este suficientă pentru a diminua sau a face să dispară aceste erupții.

Fotosensibilizarea este mai frecvent întîlnită după griseofulvină decît după alte antibiotice antimicotice, chiar cînd acestea se administrează extern. Frecvența mai mare a acestui tip de accident terapeutic se explică prin particularitățile metabolice ale substanței. După administrarea orală substanța se resoarbe parțial în intestin, realizînd concentrațiile sanguine maxime în 4—8 ore. Circa 50% din cantitatea administrată se elimină prin urină în 8, 10, 12 ore ; restul este depozitată în piele, unde se regăsește după 48—72 de ore în stratul lucid epidermic, iar după 10—12 zile în stratul cornos, în celulele care se cheratinizează. În plus, trebuie menționat și faptul că, pe cale sanguină, griseofulvina ajunge la nivelul bulbului foliculului pilos.

Manifestări clinice de tipul bolii serului au fost constatate după administrarea griseofulvinei ; ele constau în : erupție urticariană pruriginoasă, inițial localizată apoi generalizată, adenopatii generalizate predominant axilare, inghinale și laterocervicale, edeme ale buzelor, palpebrale, ale feței și uneori edem laringian moderat (disfonie, dispnee de intensitate mică), edeme ale palmelor și plantelor. Acest accident poate apărea la 2—3 săptămîni de la începerea tratamentului sau mai tîrziu, fără a se constata un paralelism între data apariției și intensitatea manifestărilor clinice. În aceste cazuri, se impune întreruperea tratamentului cu griseofulvină (cel puțin 2—4 săptămîni) și instituirea unei medicații antihistaminice și antialergice : adrenalină s.c., efedrină, hipo-

Scanned with OKEN Scanner

sulfit de sodiu, săruri ionizabile de calciu (gluconat, clorat), care, fie că se adresează mecanismelor patogenice, fie că influenţează anumite modificări patologice apărute în cursul manifestărilor alergice, reduc permeabilitatea capilară (crescută în mod patologic) şi fac să dispară aceste manifestări clinice. Reluarea tratamentului cu griseofulvină în cele mai multe cazuri nu mai produce aceste modificări.

Manifestări renale s-au constatat rareori în cursul tratamentului cu griseofulvină, ele fiind depistate întîmplător, cu ocazia efectuării examenului sumar de urină. Albuminuria moderată (1—3 g‰), cu proteine cu greutate moleculară sub 60 000, apare după tratamente îndelungate şi dispare după întreruperea administrării griseofulvinei la 1—2 săptămîni.

În explicarea mecanismului de producere a albuminuriei se poate incrimina acţiunea pe care o produce substanţa asupra tubilor renali, care nu mai pot resorbi întreaga cantitate de proteine filtrată prin membrana glomerulară, astfel încît mici cantităţi de proteine trec în urina definitivă.

Edemele constatate, este drept foarte rar, pot fi interpretate mai corect ca manifestare de sensibilizare decît ca expresie a tulburărilor renale produse de griseofulvină. Este greu de crezut ca apariţia edemelor să fie corelată cu albuminuria moderată (1—2 g‰), care poate apărea în timpul tratamentului. În aceste cazuri, poate fi vorba de o formă frustă a manifestărilor de sensibilizare de tipul bolii serului, în care celelalte manifestări (ganglionare, cutanate, mucoase etc.) nu au apărut sau nu au fost sesizate de bolnav sau de către medic.

Manifestările hematologice sînt rar întîlnite, însă merită să reţină atenţia, în vederea evitării unor accidente dintre cele mai neplăcute.

Leucopenia este uneori întîlnită în tratamentul cu griseofulvină, însă numai după 3—4 săptămîni de la începerea administrării antimicoticului; o dată apărută, se poate menţine toată durata tratamentului. Ea este în general moderată şi nu impune suprimarea administrării sau indicaţii speciale de tratament; dispare la 1—3 săptămîni de la întreruperea tratamentului.

Cercetările histocitologice au evidenţiat modificări importante care se produc sub acţiunea griseofulvinei. Astfel, datorită incapacităţii de formare a stadiului de fus în mitoză, diviziunea celulară este oprită în metafază. Rezultatul acestor modificări morfologice este apariţia unor configuraţii nucleare anormale, urmată de moartea celulelor. Acest proces interesează celulele cu ritmul cel mai intens de diviziune şi de metabolism; întrucît dintre elementele figurate leucocitele au ritmul cel mai rapid de multiplicare, este explicabilă afectarea lor în primul rînd de către griseofulvină. De menţionat că acţiunea se limitează numai la elementele periferice ale seriei albe, la dozele folosite în terapeutică, elementele medulare nefiind influenţate. Din punctul de vedere al mecanismului de producere a acestui efect secundar nedorit, griseofulvina se aseamănă cu colchicina.

Modificările citomorfologice produse de griseofulvină se datoresc inhibării sintezei acizilor nucleici (mecanism prin care îşi exercită şi

Scanned with OKEN Scanner

acțiunea antimicotică : perturbarea și inhibarea sintezei acizilor nucleici la ciupercile sensibile).

Pentru evitarea acțiunii griseofulvinei asupra celulelor fătului în hiperactivitate metabolică, se recomandă evitarea administrării substanței la femeile gravide, mai ales în primele două luni de sarcină, deoarece teoretic este posibilă apariția malformațiilor congenitale.

Anemia este excepțional întîlnită în cursul tratamentului cu griseofulvină ; de cele mai multe ori, ea este preexistentă tratamentului și numai decelată cu această ocazie. În cazurile în care este reală, ea apare după scăderea numărului de leucocite și evoluează paralel cu leucopenia. Chiar și în acest caz, este de importanță minoră, deoarece scăderea numărului de hematii este neînsemnată și rapid reversibilă după încetarea tratamentului.

Tulburări neuropsihice pot fi întîlnite, uneori, în cursul tratamentului cu griseofulvină, mai ales în cel de lungă durată. Ele se manifestă prin *cefalee, ameteli, dezorientare,* care poate merge pînă la *confuzie mintală.* Dacă primele două sînt puțin supărătoare și pot fi diminuate prin administrarea de analgetice curente (codeină, amidopirină, fenacetină etc.), dezorientarea temporo-spațială dispare după un timp variabil de la întreruperea tratamentului cu griseofulvină. Pentru a evita acest accident terapeutic serios, cu atît mai mult cu cît afecțiunea pentru care s-a recomandat antimicoticul nu justifică acest risc, se va urmări comportarea bolnavului prin discuții periodice, mai ales în tratamentele care depășesc 3—4 luni.

NISTATINA
(Stamicin, Micostatin, Fungicidina)

Antibiotic produs de *Streptomyces noursei*, cu spectru larg antimicotic, exercitînd acțiune fungistatică și fungicidă asupra levurilor și ciupercilor levuriforme, acțiunea cea mai puternică fiind asupra genului *Candida albicans.*

Acțiunea antimicotică superioară, posibilitatea administrării orale a substanței, ca și lipsa de toxicitate sînt caracteristici care definesc nistatina ca un antimicotic ideal. Faptul că după administrarea orală, resorbția digestivă este minimă (realizînd concentrații sanguine de 2—10 u./ml) limitează indicațiile terapeutice ale nistatinei la infecțiile cutanate și mucoase (rinofaringiene, digestive, respiratorii, vulvovaginale) cu *Candida albicans,* ca și la micozele (indiferent de agentul patogen) sugarilor, imaturilor, gravidelor și cele postantibiotice.

În administrare locală (pe tegumente, mucoase), sub formă de unguente, în concentrație de 10 000—100 000 u./g sau de ovule vaginale conținînd 100 000 u., nistatina este bine tolerată ; nu produce iritație locală imediată sau tardivă, nu produce efecte toxice (administrată pe această cale, resorbția sa este nulă). S-au descris foarte rare cazuri de manifestări alergice în timpul și după tratamentul cu nistatină, acestea, în general, legate de administrarea externă. Ele sînt, însă, de mică im-

Scanned with OKEN Scanner

portanţă şi nu necesită măsuri speciale sau întreruperea administrării micostaticului. S-au descris, astfel, erupţii cutanate diverse : eritematoase, papuloase, urticariene, care diminuează şi apoi dispar spontan. Intensitatea redusă a manifestărilor cutanate (ca şi a celorlalte efecte secundare nedorite, de altfel) se explică prin durata scurtă a tratamentului cu nistatină, în general 4, 5, 7 zile fiind suficiente pentru tratamentul profilactic sau curativ al micozelor.

Excepţional s-au descris cazuri de *fotosensibilizare.*

În administrare orală nistatina este bine tolerată, atît de adulţi, cît şi de copii şi sugari. Cu toate că traversează tubul digestiv ca atare, fără să se inactiveze sau să se resoarbă, nu exercită acţiune iritantă asupra mucoasei gastrointestinale. Rareori poate provoca greţuri, vărsături apoase şi, foarte rar, diaree. Administrarea fracţionată a dozei zilnice în 3 prize, care se iau după masă sau cu lapte, este capabilă să evite complet acţiunea iritantă digestivă a nistatinei.

Administrarea i.v., la care se recurge în cazuri excepţionale, nu produce iritaţie locală sau efecte toxice generale. Dar, şi în acest caz, concentraţiile sanguine realizate sînt de 40—50 u./ml (2 000 u. corespund la 1 mg substanţă activă), cu eficacitate inferioară celorlalte antifungice cu acţiune generală (Amfotericina B).

AMFOTERICINA B *
(Fungisona)

Antibiotic produs de o specie de *Streptomyces,* cu larg spectru de acţiune antifugică *(Histoplasma capsulatum, Cryptococus neoformans, Candida, Blastomyces)* este deosebit de util în tratamentul micozelor viscerale, acţiunea sa fungistatică fiind foarte marcată.

Rezistenţa la variaţiile mari de pH conferă amfotericinei rezistenţă la acţiunea sucului gastric, iar solubilitatea sa în soluţie glucozată permite administrarea pe cale i.v.

Efectele secundare nedorite pe care le produce amfotericina sînt de ordin iritativ, alergic şi renal.

Acţiunea iritantă locală este evidentă, atît în cazul administrării parenterale, cît şi *per os* a substanţei.

În administrare i.v. substanţa este puternic iritantă pentru endovenă, iritaţie care se traduce prin dureri pe traiectul venei respective în timpul introducerii substanţei ; uneori se produce tromboflebita venei în care s-a injectat amfotericina. Pentru a diminua cît mai mult acţiunea iritantă asupra peretelui venos, doza de amfotericină pentru o singură administrare se diluează în soluţie glucozată 5% sau apă distilată, astfel încît concentraţia antimicoticului să nu depăşească 0,1 mg/ml solvent. Se va evita folosirea soluţiei clorurate izotonice ca solvent, deoarece precipită substanţa activă. De altfel flaconul cu pulbere de amfotericină conţine, pe lîngă substanţa activă (50 mg din sarea sodică a amfotericinei B), dezoxicolat de sodiu şi fosfat de sodiu, care măresc solubilitatea

Scanned with OKEN Scanner

antimicoticului (substanţa fiind puţin solubilă în apă) şi au rol de tamponare.

Durata perfuziei, de 4—6 ore, constituie un factor care, alături de concentraţia slabă a soluţiei perfuzate, contribuie la reducerea acţiunii iritante asupra venei, exercitată de către amfotericină.

În administrare intrarahidiană, cînd această cale este absolut necesară, ca în cazul meningitelor cu *Cryptococcus torula histolytica,* soluţiile de amfotericină B cu o concentraţie de maximum 0,25 mg/ml nu produc iritaţie, fiind bine tolerate. În acest caz se va folosi ca solvent numai apa distilată.

În administrarea externă, sub formă *de aerosoli,* în tratamentul candidozelor bronşice, amfotericina B este bine tolerată local, chiar în cazul tratamentelor de lungă durată (4—8 săptămîni).

În administrare orală antimicoticul este foarte bine tolerat, ţinînd seama de faptul că durata totală a tratamentului este în general de 4—8 săptămîni, iar doza zilnică trebuie administrată în 4—8 prize, în cazul în care se urmăreşte acţiunea fungistatică intestinală.

Uneori pot apărea, după 3—4 săptămîni de la începerea tratamentului, dureri abdominale difuze sau colici abdominale şi diaree, care sînt puţin supărătoare, chiar în condiţiile continuării tratamentului şi nu necesită măsuri terapeutice speciale.

Absorbţia intestinală aproape nulă a amfotericinei B poate explica acţiunea iritantă asupra mucoasei intestinului subţire şi a colonului prin concentraţia locală crescută pe care o realizează. Cu toate acestea, merită remarcată toleranţa digestivă foarte bună a acestui antimicotic, chiar în cazul folosirii dozelor mari şi timp îndelungat. Este posibil ca aceste manifestări digestive, considerate ca efecte secundare nedorite ale amfotericinei B, să fie expresia iritaţiei digestive, produsă de localizarea la acest nivel a micozei pentru care s-a instituit tratamentul antimicotic.

Manifestările alergice pot apărea atît în administrarea orală, cît şi în cea parenterală (în special i.v.) a amfotericinei.

După administrarea orală s-au citat manifestări alergice cutanate, caracterizate prin erupţii eritematoase sau maculopapuloase, care apar la un timp variabil de la începerea tratamentului. Ele sînt de intensitate mică şi diminuează, apoi dispar spontan, chiar dacă se continuă tratamentul. Dacă erupţia nu are tendinţă la retrocedare, se poate institui medicaţia antihistaminică, care, în general, grăbeşte dispariţia leziunilor cutanate medicamentoase.

După administrarea parenterală se pot produce o serie de manifestări clinice, care impun întreruperea tratamentului. Astfel, s-au observat, după administrare i.v. : cefalee puternică, frisoane, urmate de ascensiune termică, stare generală alterată, care, de cele mai multe ori, necesită întreruperea perfuziei. Apariţia acestor efecte secundare nedorite mai ales în primele zile de tratament, răspunsul lor la medicaţia antihistaminică şi frecvenţa mai mare la persoanele cu manifestări alergice diferite sugerează un mecanism alergic în producerea acestor tulburări.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea profilactică cu cîteva ore înaintea perfuziei a unui antihistaminic oral sau parenteral permite continuarea tratamentului i.v. cu amfotericină, iar administrarea de analgetice-antipiretice curente (amidopirină, codeină, acid acetilsalicilic) face să dispară cefaleea.

Accidentele renale, deşi destul de rare, trebuie cunoscute, deoarece este posibil ca în cazul apariţiei lor să se ia măsurile necesare în vederea evitării afectării renale, care poate evolua pînă la insuficienţă renală.

S-a constatat, în timpul tratamentului i.v. cu doze mari de amfotericină B şi timp îndelungat, creşterea concentraţiei sanguine a ureei, scăderea potasiului sanguin şi acidoză, care erau mai marcate la bolnavii cu o afecţiune renală în antecedente (pielonefrite, glomerulonefrite etc.).

Fără a se cunoaşte precis mecanismul de producere a alterărilor funcţionale renale, eliminarea urinară în ritm lent a amfotericinei, atunci cînd este administrată pe cale parenterală (aerosoli, intrarahidian, intravenos), constituie, foarte probabil, unul dintre factorii principali care poate explica acţiunea nefrotoxică. Este posibil ca substanţa să inhibe anumite sisteme enzimatice tubulare responsabile de schimburile electrolitice la nivelul tubilor renali, al căror rezultat este inhibarea retroresorbţiei de potasiu şi a schimburilor ionului H^+ cu ionul K^+, cu perturbarea consecutivă a echilibrului acidobazic.

Faptul că după administrarea i.v. concentraţia sanguină a amfotericinei B se menţine ridicată timp de peste 24 de ore, iar eliminarea urinară este lentă explică posibilitatea acumulării antimicoticului şi a accidentelor toxice. De altfel, apariţia modificărilor biologice care traduc o alterare funcţională renală după 2—3 săptămîni de tratament pledează în acest sens.

Normalizarea funcţiilor renale, alterate în timpul tratamentului, poate permite reluarea tratamentului — cînd acesta este necesar — cu doze mici. În general, 10—14 zile sînt suficiente pentru eliminarea amfotericinei şi normalizarea testelor funcţionale renale. Ca măsură de prudenţă este recomandabil să se evite însă administrarea amfotericinei B la bolnavii cu modificări funcţionale renale. În acest sens se consideră că concentraţiile sanguine ale ureei care depăşesc 0,5 g‰ constituie contraindicaţii pentru acest tratament.

De asemenea, în vederea evitării accidentelor terapeutice, în special a celor renale, dozele de antimicotic administrate i.v. vor fi crescute progresiv, de la 0,25 mg/kilocorp/zi la 0,5—1 mg şi, în cazuri grave, la 1,5 mg/kilocorp/zi, iar durata totală a tratamentului nu va depăşi 6—8 săptămîni.

S-a descris apariţia *anemiei* în timpul tratamentului de lungă durată cu amfotericină. Ea este puţin importantă şi cedează spontan după 1—2 săptămîni.

Asupra elementelor seriei albe, substanţa nu are nici o acţiune. Aceasta este foarte probabil în legătură cu mecanismul intim al acţiunii micostatice a amfotericinei. Pe cînd griseofulvina îşi exercită acţiunea

Scanned with OKEN Scanner

asupra sintezei acizilor nucleici, amfotericina B acționează asupra metabolismului glucidic al ciupercilor, care nu are repercusiuni asupra celulelor cu un grad înalt de diviziune.

DERIVAȚI DE NITROFURAN

Introduși în terapeutică de peste 20 de ani, în condițiile apariției a numeroase antibiotice mult mai active și mult mai puțin toxice decît nitrofuranii, în ultimul timp utilizarea lor terapeutică s-a limitat foarte mult.

Constatarea că prezența unui radical amino în poziția 5 a heterociclului furanic conferă acțiune antimicrobiană derivaților substituiți la C_2 a dus la obținerea unor derivați, dintre care 5 au fost utilizați în terapeutică :

— Furaltadona (Furmetal, Altafur).
— Furazolidona (Furoxon, Tricofuran, Trifuran).
— Nitrofurantoina (Furadantina, Furadoin, Orafuran).
— Nitrofuralul (Nitrofurazona, Nitrofuran, Furacilină).
— Nitrofuroxima (Nifuroxima, Mycofur).

Metabolizarea aproape completă în timp foarte scurt, respectiv inactivarea rapidă, a dus la scoaterea furaltadonei din arsenalul terapeutic ; absorbția insuficientă și intoleranța digestivă au limitat utilizarea nitrofuralului și a nitrofuroximei numai la administrare externă. Pentru acțiunea generală se folosesc astăzi numai doi derivați : furazolidona și nitrofurantoina.

Spectrul de acțiune (coci și bacili gram-pozitivi și negativi, ca și *Trichomonas vaginalis),* acțiunea antimicrobiană moderată și efectele secundare nedorite fac din derivații de nitrofuran o medicație de rezervă, la care se face apel în cazurile infecțiilor digestive și urinare ai căror agenți patogeni sînt rezistenți la alte antibiotice. În administrarea locală, pe tegumente și mucoase, acțiunea lor este inferioară antibioticelor, iar potențialul alergogen este mai mare decît al acestora.

Indicațiile limitate (infecțiile enterale cu germeni sensibili și cu *Trichomonas vaginalis,* infecțiile urinare cu b. coli, *Proteus* sau *Pseudomonas pyocyaneea)* a redus foarte mult numărul accidentelor apărute în timpul tratamentului cu nitrofurani.

Efectele secundare nedorite care apar în cursul tratamentului cu nitrofurani, în condițiile posologiei actuale (5 mg/kilocorp/zi pentru furazolidonă și 5—10 mg/kilocorp/zi pentru nitrofurantoină, administrate timp de maximum 10—15 zile) sînt de ordin digestiv, neurologic, hematologic și alergic.

Acțiunea iritantă locală în administrarea i.v. a nitrofurantoinei se traduce prin dureri și senzații de arsură care apar pe traiectul venei respective, atît în timpul injectării, cît și după aceea. Uneori se pot produce și accidente tromboflebitice, care impun schimbarea locului de administrare a substanței, tratament antiinflamator nespecific și numai în anumite cazuri tratament antibiotic. Din aceste motive, se va recurge

Scanned with OKEN Scanner

la tratament parenteral cu nitrofurantoină numai în mod excepţional, calea orală fiind suficientă, în general, pentru asigurarea concentraţiilor antimicrobiene urinare eficiente.

Manifestările digestive se traduc prin *greţuri, vărsături* apoase, rareori bilioase, şi *inapetenţă*. Acestea apar după primele zile de tratament şi se accentuează progresiv, pe măsura continuării administrării celor doi derivaţi : furazolidona şi nitrofurantoina. De remarcat că nu există diferenţă între cele două substanţe în privinţa manifestărilor digestive pe care le produc.

Faptul că aceste tulburări apar cu frecvenţă şi intensitate mai mare dacă medicamentul se administrează înaintea meselor şi că ele scad mult în intensitate, chiar pînă la dispariţie, dacă se administrează după masă sau în forme enterosolubile, pledează pentru un mecanism iritativ în producerea lor. De asemenea, tot în acest sens pledează şi raritatea tulburărilor în cazul administrării i.v. a nitrofurantoinei, în comparaţie cu cele produse prin administrare orală a substanţei. Este, foarte probabil, vorba de acţiunea iritantă pe care o exercită derivaţii de nitrofuran (şi anume structura nitrofuranică) asupra mucoasei gastrice. Absorbţia relativ bună a celor doi derivaţi folosiţi în terapeutică poate explica buna toleranţă digestivă a acestora, în comparaţie cu nitrofurazona şi nitrofuroxima, a căror resorbţie digestivă este limitată, ceea ce permite exercitarea acţiunii iritante asupra mucoasei intestinale, cu apariţia diareei, a durerilor abdominale şi a colicilor.

Manifestările neuropsihice sînt relativ frecvente în cursul tratamentului cu derivaţi de nitrofuran.

Cele mai des întîlnite sînt *manifestările psihice*, care traduc hiperexcitabilitatea sistemului nervos central. Acestea sînt caracterizate prin : *stare de nelinişte, agitaţie psihomotorie, somn agitat, insomnie*. Este vorba, în acest caz, de acţiunea stimulantă a S.N.C., pe care o exercită aceşti derivaţi (acţiune, se pare, comună tuturor structurilor nitrofuranice). Cu toate că tulburările nu sînt de intensitate mare şi nu necesită tratament special, este recomandabil să se administreze concomitent un hipnotic (Ciclobarbital, Dormital, Fenobarbitar), sedative diurne (Extraveral), sau tranchilizante (Meprobamat, Napoton), care evită aproape complet apariţia hiperexcitabilităţii nervoase.

Ca **manifestări neurologice** au fost citate relativ frecvent : dureri la presiunea maselor musculare, parestezii în membre, tulburări de sensibilitate tactilă şi dureroasă cu caracter distal, tulburări motorii, care evoluează, uneori, cu abolirea reflexelor osteotendinoase. Acestea erau mai des întîlnite înainte, cînd se foloseau doze mari şi prelungite de Nitrofurazonă ; astăzi, cînd se folosesc doze moderate şi timp de maximum două săptămîni, ele sînt din ce în ce mai rare.

Simptomatologia subiectivă şi modificările obiective (de sensibilitate şi motilitate, cu caracter distal) traduc existenţa unei *polinevrite* care interesează membrele şi niciodată nervii cranieni.

Fără a se cunoaşte precis mecanismul de producere a polinevritelor nitrofuranice, se pare că acesta este asemănător celui sulfamidic : acţiunea asupra nervilor periferici. Apariţia tardivă, gravitatea tulburărilor,

Scanned with OKEN Scanner

ca şi rezistenţa la tratamentele curente impun cunoaşterea acestui tip de accidente, în vederea sesizării lor încă de la apariţie, suprimarea tratamentului cu nitrofurani şi administrarea cît mai precoce a vitaminelor cu acţiune asupra troficităţii şi metabolismului fibrelor nervoase : vitamina B_1, B_{12}, B_6. Tratamentul trebuie să fie susţinut, folosindu-se doze forte, timp de minimum 2 săptămîni.

Manifestările hematologice sînt rar întîlnite în practica medicală astăzi, dar erau foarte frecvente şi grave cînd se folosea furaltadona, iar dozele derivaţilor de nitrofuran erau mult mai mari decît cele recomandate în prezent. Se citează astfel : methemoglobinemie, anemie, leucopenie şi trombocitopenie.

a) *Methemoglobinemia* este un accident posibil în cursul tratamentului cu derivaţi nitrofuranici, însă rareori este evidenţiat clinic şi numai în mod excepţional ridică probleme terapeutice speciale. Aceasta se explică prin faptul că methemoglobinemia în concentraţia de pînă la 15—20% nu influenţează, practic, de loc activitatea curentă a persoanelor care efectuează eforturi fizice moderate. În cazul activităţii fizice susţinute, oxigenarea ţesutului muscular este insuficientă şi astfel apar manifestări clinice care traduc tulburarea proceselor metabolice tisulare. De cele mai multe ori, însă, aceste tulburări sînt atribuite anemiei, fapt care, deseori, poate să inducă în eroare.

Cu toate acestea, rareori methemoglobinemia constituie un accident serios prin el însuşi şi chiar cînd este diagnosticat nu constituie o piedică în tratamentul cu nitrofurani.

b) *Anemia* apărută în cursul tratamentului cu derivaţi de nitrofuran are cîteva caracteristici, şi anume :

— apare în special la populaţiile mediteraneene ;

— este de tip hemolitic acut ;

— este mult agravată în cazul asocierii la tratamentul cu nitrofuran a : sulfamidelor, antimalaricelor de sinteză şi analgeticelor-antipiretice.

Interpretată iniţial ca anemie hemolitică produsă prin acţiunea toxică directă a nitrofuranilor asupra hematiilor, în ultimul timp, o dată cu lămurirea mecanismului de producere a hemolizei în cursul tratamentului cu antimalarice sintetice (şi numeroase alte substanţe medicamentoase, de altfel), s-a constatat că hemoliza acută reprezintă o formă de manifestare a unui deficit enzimatic eritrocitar : deficienţă sau lipsă de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

Acest accident hematologic este puţin important în cursul tratamentului cu nitrofurani, deoarece dozele folosite actualmente şi îndepărtarea din terapeutică a furaltadonei au redus foarte mult acest risc. Manifestările clinice ale acestui accident sînt : sindrom anemic cutaneomucos, însoţit de un sindrom de hemoliză care apare la 3—4 zile de la instituirea tratamentului şi se intensifică progresiv, pe măsura continuării tratamentului.

O dată declanşat, episodul hemolitic impune întreruperea administrării, atît a derivatului de nitrofuran, cît şi a celorlalte medicamente cu potenţial hemolitic prin acelaşi mecanism, care se administrează

Scanned with OKEN Scanner

simultan. Se impune supravegherea îndeaproape a bolnavului, atît clinic, cît şi hematologic; valorile hemoglobinemiei şi ale hematocritului sînt elementele cele mai importante în urmărirea acestui efect secundar nedorit. Numai în mod excepţional este necesară înlocuirea masei eritrocitare lizate, prin transfuzii de sînge; în general, suprimarea tratamentului este suficientă pentru a face să dispară tabloul clinic şi biologic de hemoliză.

c) *Leucopenia* este mai frecvent întîlnită decît anemia, dar niciodată nu înregistrează valori care să fie îngrijorătoare. În general, după 3—5 zile de la începerea tratamentului cu nitrofurani, se constată moderată scădere, relativă şi absolută a leucocitelor, interesînd toate elementele seriei albe. După întreruperea tratamentului, numărul leucocitelor revine la normal în 7—10 zile.

d) *Trombocitopenia* este rareori importantă, fiind o constatare hematologică, fără expresie clinică. Nu s-a citat apariţia sindroamelor hemoragipare produse prin trombocitopenie nitrofuranică. Cercetările hematologice au evidenţiat numai scăderea moderată a numărului trombocitelor, fără afectarea funcţională a acestora sau a elementelor seriei megacariocitare.

Apariţia la scurt timp de la începerea tratamentului cu nitrofurani a leucopeniei şi trombocitopeniei şi dispariţia acestora după întreruperea tratamentului, fără interesarea maturaţiei seriilor albă şi trombocitară, sugerează un mecanism toxic direct al acestor derivaţi asupra elementelor seriei albe şi trombocitare din sîngele periferic. De altfel este cunoscută această acţiune a tuturor nitrofuranilor în cercetările experimentale pe animale.

Fiind de mică importanţă şi complet reversibile după suprimarea tratamentului, leucopenia şi trombocitopenia nu necesită tratament special. Aceasta cu atît mai mult, cu cît la dozele şi cu derivaţii folosiţi astăzi, aceste accidente sînt mai mult citate decît întîlnite.

Manifestările alergice sînt întîlnite cu o frecvenţă de 1—2% pentru derivaţii nitrofuranici folosiţi astăzi în terapeutica antiinfecţioasă, cea mai mare parte din cazuri fiind legate de administrarea externă a acestora (Nitrofurazona produce pînă la 5% din cazuri reacţii de sensibilizare). În cazul administrării externe, apar *erupţii cutanate* sau *mucoase,* iniţial la locul de contact cu medicamentul, apoi se pot extinde. Ele pot îmbrăca aspect eritematos, urticarian, eritematopapulos, care dispare însă după întreruperea tratamentului, rareori persistînd mai mult timp. În cazul administrării pe cale generală, nu apar de regulă manifestări cutanate sau mucoase, ci manifestări generale de tip *febră medicamentoasă.* Aceasta nu are particularităţi faţă de ascensiunea termică ce apare ca manifestare alergică la antibiotice (a se vedea subcapitolul „Antibiotice").

Cu toate că nu s-au descris efecte secundare nedorite *din partea aparatului urinar* în timpul tratamentului cu nitrofurani, cîteva particularităţi metabolice ale acestora trebuie să fie avute în vedere, cînd se recomandă această medicaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea orală sau parenterală (i.v., folosită în cazuri excepționale) relatează concentrații sanguine de 1—5 μg/ml și tisulare 0,5—3 μ g/ml ; concentrațiile urinare sînt cu mult superioare acestora, ajungînd la 20—400 μg/ml. Cu toate că aceste concentrații sînt foarte mari, ele nu produc alterări morfo-funcționale renale, deoarece nitrofuranii sînt solubili la pH-ul alcalin al urinii. Punctul de saturație este situat la pH = 5 ; cu toate acestea, suprasaturarea urinii nu favorizează cristalizarea acestor substanțe.

Pentru evitarea unor tulburări din partea aparatului urinar se vor administra cu prudență derivații de nitrofurani la bolnavii oligurici, la cei cu antecedente renale sau la cei cu insuficiență renală.

Inhibarea spermatogenezei a fost constatată numai după tratamentul oral cu Nitrofurazonă ; chiar și în acest caz, ea era reversibilă după 2—4 săptămîni de la întreruperea tratamentului. În cazul folosirii pe cale generală a furazolidonei și nitrofurantoinei nu se constată această acțiune.

Schimbarea culorii pulberii sau soluției de nitrofurani a fost constatată mai ales în cazul Nitrofurazonei, care se transformă din galben (culoarea nitrofuranului) în brun-murdar, în urma expunerii la lumină sau în mediul alcalin. Modificarea de culoare nu modifică cu nimic activitatea antimicrobiană a substanțelor.

ANTITUBERCULOASE

HIDRAZIDA ACIDULUI IZONICOTINIC
(H.I.N., Izoniazida, Rimifon, Neoteben)

Chimoterapic cu acțiune asupra bacilului Koch, izoniazida reprezintă un tuberculostatic major, neputînd fi înlocuit cu un alt agent antituberculos decît în formele rezistente la acest tratament.

Accidentele terapeutice, minime la începutul introducerii H.I.N. în terapeutică, s-au înmulțit foarte mult în ultimul timp, o dată cu mărirea dozelor acestei substanțe. Astfel, creșterii dozelor în proporție aritmetică (de la 5 mg/kilocorp/zi s-a ajuns la 10 și chiar 15 mg/kilocorp/zi) îi corespunde o creștere în proporție geometrică a efectelor secundare nedorite (de la 1% pentru dozele de 3 mg/kilocorp, la 15%, în cazul dozelor de 10 mg și la 20—25% pentru dozele de 12 mg/kilocorp/zi).

Cu toată varietatea mare a efectelor secundare nocive produse de izoniazidă, acestea sînt rareori atît de importante încît să necesite întreruperea tratamentului cu acest valoros tuberculostatic. De cele mai multe ori, ele sînt de importanță redusă și pot fi influențate terapeutic.

Astfel, în timpul tratamentului cu izoniazidă pot apărea : manifestări digestive, neuro-psihice, alergice, renale, hematologice, cutanate.

Manifestările digestive, cu toate că sînt cele mai frecvente (pînă la 30% dintre bolnavii care urmează acest tratament), sînt rareori supărătoare într-atît încît să necesite medicație corectivă sau întreruperea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii pot avea *greţuri* şi *vărsături*, care apar după un timp variabil de la începerea tratamentului, în general după 2—3—4 săptămîni de tratament şi în special după dozele care depăşesc 10 mg/kilocorp/zi. Repartizarea dozei zilnice în 3 prize diminuează mult aceste manifestări.

Mecanismul prin care se produc greţurile şi vărsăturile este iritativ, şi anume acţiunea iritantă a izoniazidazei asupra mucoasei gastrice şi duodenale, segmente ale tubului digestiv unde se realizează cele mai mari concentraţii ale substanţei.

În sprijinul explicaţiei mecanismului iritativ pledează şi creşterea frecvenţei acestor manifestări o dată cu creşterea dozelor, ca şi frecvenţa scăzută a acestora în cazul administrării parenterale a substanţei.

Rareori izoniazida produce *diaree*, deoarece, pe de o parte în ultima porţiune a intestinului subţire ajung cantităţi mici din această substanţă (majoritatea resorbindu-se pînă la acest nivel), iar pe de altă parte, pentru că prin acţiune ganglioplegică, tranzitul intestinal este încetinit.

Senzaţia de uscăciune a gurii şi inapetenţa, destul de des întîlnite în practică, mai ales în tratamentele de lungă durată, sînt supărătoare pentru bolnav, atît prin ele însele, cît şi prin tulburările pe care le produc. Aceşti bolnavi au *senzaţia de sete* în permanenţă, *disfagie şi pierderea gustului.*

Senzaţia de uscăciune a gurii şi inapetenţa sînt rezultatul scăderii secreţiilor salivară şi gastrică, pe care o exercită izoniazida prin mecanism vegetativ. Acţiunea ganglioplegică pe care o exercită substanţa se manifestă, la acest nivel, prin blocarea transmiterii influxului nervos prin sinapsele ganglionare parasimpatice. Expresia clinică a acestei blocări sinaptice este suprimarea controlului stimulant al acestor glande secretorii.

Inapetenţa este, totuşi, o realitate, cu toate că în timpul tratamentului cu izoniazidă bolnavii cresc în greutate ca urmare a acţiunii stimulante centrale, a acţiunii anabolizante şi chiar a acţiunii tuberculostatice pe care o exercită.

Pentru evitarea sau reducerea acestor efecte secundare nedorite, în cazul în care acestea sînt foarte supărătoare, se recomandă ca bolnavii să sugă bomboane, gumă de mestecat etc. sau să se administreze doze mici de pilocarpină (5 mg o dată, putîndu-se repeta de 2—3 ori pe zi, oral).

Particularităţile funcţionale ale glandelor sudoripare (au inervaţie simpatică, dar sînt colinergice) fac ca acţiunea ganglioplegică la acest nivel să se traducă prin *creşterea secreţiei sudorale*, bolnavii care urmează tratament cu izoniazidă transpirînd uneori foarte mult.

Constipaţia este întîlnită la 1/3 dintre bolnavi, începînd din a 2-a sau a 3-a săptămînă de tratament şi, în general, dispare spontan după cîteva săptămîni ; rareori necesită tratament de corecţie. În acest sens substanţele parasimpaticomimetice sînt cele mai indicate : acetilcolina, neostigmina, neoezerina, administrate zilnic sau la 2—3 zile, pot normaliza tranzitul intestinal.

Mecanismul prin care se produce constipaţia în cursul tratamentului cu izoniazidă este acelaşi ca şi pentru secreţia salivară şi gastrică, şi

Scanned with OKEN Scanner

anume acțiunea sa ganglioplegică. Întrucît tonusul și peristaltismul musculaturii netede digestive se află sub control parasimpatic, suprimarea acestui control va avea ca urmare încetinirea tranzitului intestinal. Pentru că la dozele folosite curent în terapeutică izoniazida are acțiune ganglioplegică de mică intensitate, după 2—3 săptămîni de tratament sumarea acestei acțiuni va duce la apariția manifestărilor clinice ale modificărilor biochimice care au loc la nivelul sinapsei ganglionare.

Manifestările neuropsihice sînt mai puțin frecvente decît cele digestive, dar sînt, de cele mai multe ori, mai neplăcute și chiar de o anumită gravitate.

a) *Manifestările psihice* sînt întîlnite destul de des în timpul tratamentului cu H.I.N., dar, nefiind de importanță mare, trec deseori neobservate și neinterpretate corect, nelegate de administrarea acestui tuberculostatic. Majoritatea bolnavilor cărora li s-a instituit acest tratament au o *bună dispoziție, o stare de euforie ;* uneori pot avea unele *atitudini care contravin regulilor de disciplină* din spital sau din societate. Inițial au fost interpretate ca efect psihic al administrării unui nou și foarte activ medicament care este capabil să vindece bolnavi vechi suferinzi și care, în lipsa acestui tuberculostatic, erau declarați nevindecabili, cu toate consecințele care decurgeau din acest atribut.

Cercetările ulterioare psihometrice și biochimice au lămurit mecanismul stimulant asupra sistemului nervos central pe care îl are izoniazida. Este vorba, atît de acțiunea excitantă directă pe care o exercită asupra sistemului nervos central, cît, mai ales, indirect, prin inhibarea monoaminooxidazei. Inhibarea acestei enzime, responsabilă de inactivarea monoaminelor biogene, duce la acumularea acestora în organism, manifestările clinice principale fiind în acest caz, cele psihice. În acest sens pledează și constatarea că iproniazida (derivatul izopropilic al H.I.N.), care are acțiune inhibitorie asupra aminooxidazei mult mai puternică decît H.I.N., are acțiune excitantă centrală mult mai pronunțată decît aceasta.

Bolnavii au, de cele mai multe ori, *insomnii*, iar cînd adorm, au *somnul agitat*, neodihnitor. Repartizarea dozei zilnice în prize — dimineața și la prînz — și evitarea administrării izoniazidei seara nu diminuează aceste efecte secundare nedorite, deoarece timpul de înjumătățire al substanței este destul de mare, de 6—10 ore.

În vederea evitării insomniei și a tulburărilor de somn se recomandă administrarea sistematică, la bolnavii care primesc izoniazidă, a unui hipnotic, seara (dormital, ciclobarbital, fenobarbital). În cazul în care bolnavii sînt internați, aceștia primind de regulă un sedativ-hipnotic, doza va trebui mărită, eventual administrată o priză și dimineața.

Mai rar bolnavii au *amețeli și cefalee*, care apar după 2-3-4 săptămîni de tratament și diminuează treptat, chiar în condițiile continuării tratamentului. Medicația analgetică curentă rezolvă, în majoritatea cazurilor, cefaleea și permite continuarea tratamentului cu H.I.N. Se va avea în vedere, în cazul recomandării analgeticelor, ca acestea să nu conțină cafeină sau amidopirină, care potențează efectul excitant central

Scanned with OKEN Scanner

al izoniazidei. De aceea se va evita folosirea antinevralgicelor preparate pe cale industrială şi se vor prescrie formule magistrale pentru fiecare caz în parte.

La bolnavii cu manifestări psihice în antecedente pot apărea : *tulburări mintale, stări maniacale,* care pot ajunge pînă la *psihoze.* În general, acestea sînt persistente şi, în cazul în care se repetă, sînt din ce în ce mai greu de influenţat prin tratament. Mai ales la aceşti bolnavi se impune asocierea de sedative ale sistemului nervos central (neuroleptice, hipnotice, tranchilizante), în vederea evitării apariţiei acestor grave tulburări psihice. În cazul în care, cu toate precauţiile luate, acestea apar, consultul medical (ftiziolog, psihiatru, internist) va lua în discuţie oportunitatea continuării tratamentului sau înlocuirea izoniazidei cu un alt tuberculostatic.

b) *Manifestările neurologice* sînt de 2 tipuri : polinevrite şi accese convulsive.

Polinevritele hidrazidice sînt variabile ca intensitate a manifestărilor clinice, evoluînd fie numai cu hipoestezii ale extremităţilor sau cu senzaţia de arsură în regiunile plantare, fie cu tot complexul simptomatologic. Chiar şi în acest din urmă caz predomină tulburările senzitive, localizarea de predilecţie fiind la membrele inferioare. Apar crampe musculare spontan, la presiunea maselor musculare şi la mobilizarea membrelor. Examenul obiectiv evidenţiază diminuarea sensibilităţii superficiale, diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase de la extremităţile distale ale membrelor şi, uneori, deficit motor al flexorilor dorsali şi plantari ai piciorului. Nu se constată modificări ale sensibilităţii profunde.

Substratul anatomopatologic al nevritelor este reprezentat de leziuni degenerative, demielinizante ale rădăcinilor nervoase din regiunea lombară, din coada de cal sau chiar a cordoanelor laterale şi posterioare ale măduvei. Reversibile într-o primă fază, pot deveni definitive, dacă nu se iau măsurile terapeutice necesare.

Incidenţa polinevritelor este în general mică, între 0,5 şi 4% după diferiţi autori. Trebuie remarcată, însă, frecvenţa mult mai mare a acestora la alcoolici, diabetici, carenţaţi, ca şi la „inactivatorii lenţi". Unii bolnavi au capacitatea de a inactiva, prin acetilare, cantităţi mari de H.I.N. (20 pînă la 50—60% din dozele administrate), care au drept consecinţă reducerea activităţii antituberculoase (de unde necesitatea de mărire a dozelor zilnice), dar şi a efectelor toxice. În cazul inactivatorilor lenţi, persistenţa, timp mai îndelungat, a unor concentraţii crescute de H.I.N. în forma activă poate fi sursă de efecte toxice importante, dintre care cele neuropsihice sînt pe prim plan.

Modificările subiective şi obiective care evidenţiază existenţa polinevritei hidrazidice diminuează şi apoi dispar complet după întreruperea tratamentului. De aceea, cunoscîndu-se caracterele acestui tip de efect secundar nedorit (simetrie, bilateralitate, evoluţie distală şi predominant la membrele inferioare), se vor cerceta, periodic, la bolnavii cărora li se instituie acest tratament. Suprimarea tîrzie a izoniazidei poate realiza regresiuni lente şi incomplete ale modificărilor neurologice. Întrucît,

Scanned with OKEN Scanner

în general, este greu de renunțat la acest valoros agent tuberculostatic, se va administra intermitent (7—10 zile pe lună) o medicație neurotrofică; vitamina B_1, PP, și B_6, în care ultima are valoare etiopatogenică. Această asociere evită apariția polinevritei, iar în cazul în care aceasta a apărut, dozele mari de vitamine pot permite diminuarea tulburărilor subiective și obiective și continuarea tratamentului.

Accesele convulsive constituie manifestarea majoră a neurotoxicității izoniazidei. Ele se caracterizează prin: mișcări tonico-clonice care apar brusc, durează 1—2 minute și care dispar tot brusc, se însoțesc de amnezie și modificări electroencefalografice care evidențiază descărcări anormale de tip epileptic și scăderea pragului convulsivant al structurilor nervoase interesate. De asemenea, o altă caracteristică a acestor manifestări convulsive este tendința lor la repetare și diminuarea prin tratament antiepileptic.

Aceste particularități evolutive și electrice au făcut ca accesele convulsive apărute în cursul tratamentului cu izoniazidă să fie considerate ca adevărate crize comițiale. Ele sînt, în general, rar întîlnite la indivizii indemni de orice tară neurologică; apariția lor nu este legată de un anumit interval de la începerea tratamentului, ele putînd surveni la intervale variabile, de la cîteva săptămîni pînă la cîteva luni sau chiar ani de la instituirea tratamentului. În două împrejurări, însă, apariția acceselor comițiale produse de izoniazidă capătă o frecvență semnificativă: la epileptici și la etilicii cronici. La primii, H.I.N. mărește frecvența și intensitatea crizelor preexistente și deseori le redește după ani de zile, dîndu-le o evoluție gravă, chiar mortală. În acest sens, în literatură sînt citate cazuri de bolnavi epileptici, care de ani de zile nu mai avuseseră accese sau le aveau la cîteva luni, și la care, după instituirea tratamentului cu izoniazidă au devenit foarte frecvente, subintrante și au provocat chiar moartea.

De remarcat că dintre afecțiunile neuropsihice, numai cele cu tendințe convulsive sînt influențate negativ de către izoniazidă.

În ceea ce privește alcoolicii, observații convingătoare arată că ei suportă greu izoniazida, cantități mici de alcool luate în timpul tratamentului fiind capabile să producă rapid beție, manifestări vertiginoase și de excitație, deseori convulsii și chiar accese comițiale.

A rămas clasică observația asupra unei „epidemii" de crize epileptice la 8 bacilari alcoolici inveterați, din care 3 erau vechi epileptici, dar care de 3, 10 și respectiv 25 de ani nu mai făcuseră accese convulsive. Instituirea tratamentului hidrazidic a dus, la toți aceștia, la declanșarea crizelor epileptice la un interval cuprins între 20 de zile și 3 luni de la începerea tratamentului. La etilici are importanță în declanșarea acceselor cu frecvență mult mai mare decît la ceilalți bolnavi și alterarea funcțională hepatică, aproape totdeauna prezentă la aceștia, inactivarea H.I.N. făcîndu-se de către celula hepatică.

În ceea ce privește mecanismul de producere a acceselor convulsive de către izoniazidă, atît în intoxicația acută (unde apar la 60—90 de minute de la administrare), cît și în administrarea de lungă durată, cu toate că există o serie de date biochimice convingătoare, acesta nu este încă complet elucidat.

Scanned with OKEN Scanner

Constatarea unor concentrații tisulare scăzute de piridoxină (vitamina B_6) în timpul tratamentului, ca și asemănarea accidentelor neurotoxice hidrazidice cu cele produse prin carența acestei vitamine au dus la interpretarea acestora ca expresie a hipovitaminozei B_6. Ulterior, s-a constatat reducerea importantă a concentrației tisulare a niacinamidei (vitamina PP) în timpul tratamentului cu H.I.N., care a fost pusă la baza apariției manifestărilor neurologice produse de acest tuberculostatic.

Asemănarea structurală între H.I.N. și vitaminele B_6 și PP sugerează posibilitatea unui antagonism farmacodinamic de tip competitiv între izoniazidă și aceste două vitamine. Astfel, hidrazida izonicotinică poate scoate cele două vitamine din combinațiile biochimice strict necesare troficității normale a sistemului nervos, ca și din sistemele enzimatice în care ambele vitamine au rol deosebit de important.

Nicotinamida participă la formarea NAD (o moleculă de nicotinamidă și de adenină și două molecule de riboză și acid fosforic) și a NADP (NAD + o moleculă de acid fosforic), enzime cu rol fundamental în procesele celulare de oxidoreducere. Întrucît celulele nobile din sistemul nervos central și periferic sînt foarte sensibile la orice perturbare a metabolismului normal, este justificată importanța pe care o acordă unii autori vitaminei PP în aceste perturbări metabolice.

Hidrazida izonicotinică înlocuiește partea niacinamidică din cele două coenzime, adică tocmai gruparea prostetică, funcțională, din moleculele de NAD și NADP, inactivînd, în acest mod, întreaga enzimă, cu alterarea treptată, pînă la ireversibilitate, a unor procese biochimice celulare. La diabetici, la care cele două enzime sînt în cantitate mai mică decît la normali, izoniazida le inactivează mult mai ușor și, substituindu-se vitaminei PP în structura complexă a coenzimelor, conferă o susceptibilitate mai mare acestor bolnavi față de accidentele neurotoxice.

Piridoxina sub formă de piridoxal-fosfat, constituie coenzima a numeroase enzime care intervin în toate metabolismele celulare : al acizilor grași, fosfolipidelor și sterolilor, al acizilor aminați, în procesul de fosforilare a glucidelor.

Hidrazida intră în competiție cu piridoxal-fosfatul, căruia i se substituie, rezultînd compuși inactivi, deci fără rol metabolic. În plus, izoniazida are acțiune de stimulare a piridoxal-fosfatazei, enzimă care hidrolizează piridoxal-fosfatul (singura formă activă a vitaminei B_6). Perturbările biochimice care au loc în urma inactivării piridoxinei au repercusiuni deosebite asupra metabolismului aminoacizilor, și în special al acidului glutamic și triptofanului.

În urma administrării izoniazidei scade activitatea decarboxilazei glutamice (în care piridoxina este coenzimă), iar ca urmare se reduce cantitatea de acid γ-aminobutiric, format prin decarboxilarea acidului glutamic. Acesta din urmă pare că are un rol deosebit de important în reglarea activității neuronale la nivelul sistemului nervos central ; mai mult chiar, scăderea concentrației cerebrale a acidului γ-aminobutiric este considerată ca factor epileptogen. În medicina experimentală se folosesc ca substanțe convulsivante fluoracetatul și stricnina, care au pro-

Scanned with OKEN Scanner

prietatea de a reduce foarte mult concentrația acidului glutamic, respectiv acidul γ-aminobutiric cerebral.

În metabolismul triptofanului, piridoxina are același rol de coenzimă a decarboxilazei care catalizează transformarea acestuia în 5-hidroxitriptamină (decarboxilarea triptofanului în serotonină). Înlocuirea piridoxinei în componența acestei enzime de către H.I.N. are ca urmare tulburarea degradării metabolice a triptofanului, cu acumularea unor metaboliți intermediari (acidul xanturenic și cinurenina) și imposibilitatea formării de 5-hidroxitriptamină, ca substanță finală. Carența acesteia la nivelul creierului este capabilă să declanșeze o serie de dezordini neurologice, dintre care accidentele convulsive epileptice sînt destul de importante.

Manifestările psihice constatate în timpul tratamentului cu izoniazidă pot avea ca mecanism de producere, cel puțin parțial, scăderea concentrației cerebrale a 5-hidroxitriptaminei.

Asupra metabolismului lipidic, rolul piridoxinei este, de asemenea, important. Leziunile de degenerescență posthidrazidică a nervilor periferici sînt identice cu cele constatate în carența de vitamina B_6. Procesele de demielinizare care rezultă din deficiența metabolică a acizilor grași, precum și din deficiența sintezei colesterolului — elementul plastic al sistemului nervos —, ducînd la o slabă izolare mielinică pot avea consecințe epileptogene prin încărcarea electrică în exces a formațiunilor nervoase și impulsuri electrice peste pragul obișnuit. Aceleași modificări degenerative și pe același fond biochimic de carență piridoxinică au fost observate și la nivelul măduvei rahidiene, în celulele nervoase din coarnele anterioare și din terminațiile senzitive și motorii.

Există însă o interdependență chiar între cele două vitamine incriminate în producerea convulsiilor hidrazidice. Se știe că în organism nicotinamida rezultă din degradarea metabolică a triptofanului, proces în care piridoxina este necesară în calitate de coenzimă. Or, întrucît în cursul tratamentului cu izoniazidă piridoxina se găsește în cantități reduse sau chiar lipsește, transformarea triptofanului nu se mai poate efectua, rezultînd, și pe această cale, o carență de vitamină PP. Efectele avitaminozelor se însumează, agravînd și mai mult manifestările neurotoxice ale hidrazidei izonicotinice.

Trebuie avut în vedere și faptul că însăși infecția tuberculoasă produce o carență în piridoxină. Cercetările efectuate prin testul triptofanului (dozarea acidului xanturenic urinar după administrarea „*à jeun*" a 10 g triptofan) au demonstrat că aproape jumătate dintre bolnavii de tuberculoză prezintă avitaminoză B_6 înaintea oricărui tratament cu H.I.N. Administrarea izoniazidei nu face decît să accentueze hipo- sau apiridoxina, grăbind apariția, la acești bolnavi, a manifestărilor neurotoxice.

Merită reținută și o altă interpretare patogenică a accidentelor neurotoxice produse de izoniazidă. Demonstrarea unei acțiuni antiinflamatorii nespecifice pe care o exercită izoniazida, care se exercită prin intermediul glandei corticosuprarenale, a ridicat problema participării acestei glande în geneza acceselor convulsive hidrazidice. Astfel, a fost

Scanned with OKEN Scanner

incriminată, pe lîngă acțiunea directă a H.I.N. asupra axului hipotalamo-hipofizar (substanța se acumulează în glandele endocrine, concentrația maximă fiind în centrii hipotalamici și în hipofiză) și o acțiune asupra axului corticosuprarenal. Hipofiza anterioară, stimulată de prezența drogului, produce ACTH în exces, care duce la hipersecreție de hormoni corticosteroizi (mineralo- și glucocorticoizi), care, prin tulburările hidroelectrolitice pe care le produc, favorizează retenția hidrică cu edem cerebral consecutiv. În mecanismul patogenic al accesele comițiale a fost incriminat, încă de mult, rolul edemului cerebral care, în cazul tratamentului cu izoniazidă, ar putea fi luat în considerație. Cu toate acestea, în comparație cu hipovitaminoza PP și B_6, ipoteza pare mai mult interesantă decît posibilă în situația respectivă.

În vederea evitării și reducerii la minimum a accidentelor neuropsihice pe care le produce izoniazida, mai ales în tratamentele de lungă durată și cu doze mari, sînt necesare o serie de măsuri, dintre care cele mai importante sînt :

— Prudență în aplicarea tratamentului la copii, la diabetici și la alcoolici, ca și la cei cu tare neurologice preexistente, cu antecedente convulsive și în special epileptice. La aceștia din urmă, tratamentul antiepileptic trebuie instituit pe toată durata administrării izoniazidei.

— Un dozaj judicios, fără a depăși posologia optimă, și — cel puțin inițial — administrarea fracționată a izoniazidei.

— Supravegherea clinică atentă, pentru a sesiza tulburările incipiente care ar surveni mai ales în cazul asocierii izoniazidei cu tuberculostatice capabile să producă accidente similare (cicloserina, kanamicina). La cele mai discrete semne de suferință neuropsihică, tuberculostaticul trebuie oprit și reluat în doze mai mici ; cînd tulburările persistă sau se agravează, se va renunța la izoniazidă.

— Supravegherea funcțiilor hepatice și renale și tratarea, în consecință, a deficiențelor acestor organe.

În acest sens se va recomanda bolnavilor să nu depășească cantitatea de 1—1,5 l lichide ingerate zilnic, deoarece lichidele în cantitate mare accelerează eliminarea urinară a izoniazidei, fapt ce are ca urmare scăderea mai rapidă a concentrației sanguine a substanței. Trebuie să se atragă atenția bolnavilor asupra acestui aspect, deoarece ei sînt tentați a ingera cantități mari de apă (sau de lichide), pentru a evita senzația de uscăciune a gurii și dificultatea la înghițit care apare la majoritatea bolnavilor.

— Efectuarea „testului triptofanului", la începutul și în timpul tratamentului cu izoniazidă, pentru a decela carența de piridoxină, al cărei rol enzimatic important în desfășurarea principalelor metabolisme (al acidului glutamic cerebral, al serotoniei din creier și al vitaminei PP) a fost arătat.

— Corijarea și, mai ales, prevenirea acestei carențe este de primă importanță, administrînd, pe toată durata tratamentului cu izoniazidă, cîte 100—250 mg vitamină B_6 zilnic, fie injectabil, fie pe cale orală.

O bună protecție o conferă însă și complexul de vitamină B (în compoziția căreia intră vitaminele B_1, B_2, B_6 și PP), 10—20 de drajeuri

Scanned with OKEN Scanner

zilnic, modalitate de administrare comodă pentru bolnavi. Vitamina PP (în doze de 0,20—0,40 g/zi) este mai greu suportată de bolnavi, din cauza efectelor secundare nedorite. Întrucît însăşi metabolismul vitaminei PP este dependent de piridoxină, rezultă că, asigurînd bolnavilor trataţi cu izoniazidă o cantitate suficientă de vitamina B_6, se previne şi carenţa de niacinamidă.

— Consumarea alimentelor vegetale şi animale, cea mai simplă sursă de vitamină B_6, piridoxina găsindu-se în cantităţi suficiente în aceste alimente. Pentru om, doza zilnică necesară pare a fi între 1,5—2 mg. Drojdia de bere uscată poate fi o sursă importantă, deoarece conţine 36 µg vitamină B_6/g substanţă. Vitamina B_6 se bucură de două mari avantaje : este lipsită de toxicitate şi nu afectează cu nimic acţiunea antibacilară a izoniazidei. Ea rămîne, de altfel, şi „antidotul specific", la care se recurge în serviciile de urgenţă, pentru tratamentul intoxicaţiilor acute, comatoase, cu izoniazidă, administrîndu-se chiar 1—2 g/zi, pînă la restabilire.

Tot pentru prevenirea acestor accidente neurotoxice hidrazidice, se recomandă acidul glutamic (Glutarom, Glutaminol), în doză de 10—12 g/zi. Pe lîngă rolul său de a genera acidul γ-aminobutiric, acidul glutamic are şi rol de acceptor şi transportor al amoniacului eliberat prin catabolismul izoniazidei, combătînd hiperamoniemia. Cantitatea mare necesară zilnic şi durata lungă de timp în care trebuie folosit îl fac dificil de suportat. De aceea este utilizat mai mult în cazurile grave, de urgenţă, în intoxicaţiile acute cu izoniazidă, sub formă de perfuzii de glutamat de Na, K şi Ca (Multiglutin) sau ca acid α-cetoglutaric (8—10 g/zi de α-cetoglutarat de calciu), mai ales în cazurile complicate cu deficienţe hepato-renale, care nu mai pot asigura detoxifierea şi eliminarea substanţei.

Manifestările alergice sînt întîlnite cu incidenţă mică în tratamentul cu izoniazidă. În general, sînt de mică importanţă, apar în primele 2—3 săptămîni de la începerea tratamentului şi dispar complet în mod brusc sau treptat, chiar în condiţiile continuării tratamentului. Aceste manifestări, care traduc un proces de hipersensibilizare a organismului, constau în : erupţii cutanate, edeme alergice, febră medicamentoasă şi eozinofilie.

Erupţiile cutanate sînt diferite — de la erupţie eritematoasă, papuloasă, eritematopapuloasă pînă la eritrodermie exfoliativă. Primele sînt de mică importanţă şi nu ridică probleme terapeutice deosebite, pe cînd ultima este de gravitate mare (dar şi foarte rar întîlnită). Dacă erupţiile nu au tendinţă la dispariţie, se poate administra medicaţia antihistaminică.

Edemele alergice pot apărea în primele săptămîni de tratament, interesînd în special mucoasele bronhiolică şi laringiană, care, împreună cu spasmul supraadăugat al musculaturii netede de la acest nivel, realizează un sindrom de insuficienţă respiratorie. Întrucît este vorba de asocierea edemului cu spasmul laringian sau bronhiolic, acestea trebuie tratate ca o urgenţă medicală. În acest sens se vor administra adrenalină s.c. sau în perfuzie i.v., efedrină s.c. sau în aerosoli, derivaţi cor-

Scanned with OKEN Scanner

ticoizi solubili (hemisuccinat de hidrocortizon, Medrol etc.), antihistaminice. Poate apărea, uneori, edem Quincke, care nu comportă nici o dată gravitatea celor precedente. Medicaţia antihistaminică este foarte utilă în aceste cazuri.

Febra medicamentoasă poate fi întîlnită oricînd în cursul tratamentului cu izoniazidă ; mai frecvent apare, însă, în primele 2 săptămîni de la începerea administrării. În general apare o ascensiune termică cu 1—2° faţă de temperatura obişnuită, nejustificată de evoluţia bolii. Ea evoluează, în general, concomitent cu alte manifestări alergice, dar poate fi şi unica expresie a hipersensibilizării la medicament. Febra medicamentoasă este influenţată de medicaţia antipiretică curentă (amidopirină, Acalor etc.) şi de antihistaminice. De regulă tratamentul cu izoniazidă se poate continua cu aceleaşi doze şi în acelaşi ritm ca înainte de apariţia acestui accident terapeutic. Dacă se consideră necesar, se poate întrerupe administrarea tuberculostaticului cîteva zile, după care, la reluare nu mai apare ascensiune termică.

Eozinofilia este foarte rar întîlnită în timpul tratamentului cu izoniazidă (spre deosebire de streptomicină, după care este mult mai frecventă). În mod obişnuit ea însoţeşte celelalte manifestări alergice şi dispare în decurs de cîteva zile pînă la o săptămînă după acestea. Creşterea numărului absolut şi relativ al eozinofilelor sanguine nu depăşeşte, în aceste cazuri, 5—10%.

Manifestări cutanate, în afara celor care traduc o stare de hipersensibilizare la medicament, au fost constatate la unii bolnavi. Acestea au o mare asemănare cu cele care apar în cursul pelagrei, boală policarenţială, în care hipovitaminoza PP are un rol important. Se poate întîlnit *eritem cutanat* cu caracterele celui pelagros (apariţia pe părţile expuse la soare, cu respectarea plantelor şi palmelor, în special primăvara, evoluţia simetrică etc.), care durează 1—2 săptămîni, după care pielea se descuamează, luînd un aspect lucios, cu pigmentaţie caracteristică.

La apariţia primelor modificări cutanate care amintesc pelagra, se recomandă administrarea în doze mari a vitaminelor PP, B_6 şi B_1, timp de 10—14 zile, care pot fi capabile să oprească evoluţia acestor tulburări.

Vergeturile pot apărea uneori în timpul tratamentului cu izoniazidă, în special în administrarea de lungă durată. Ele au aceleaşi caracteristici topografice şi morfologice şi acelaşi mecanism de producere ca şi vergeturile produse în urma corticoterapiei (a se vedea capitolul *Corticoterapia).*

Modificările hematologice au fost întîlnite rar în timpul tratamentului cu izoniazidă şi numai după doze care depăşesc 10 mg/kilocorp/zi, administrate timp îndelungat. S-au citat cazuri de *leucopenie* moderată, niciodată sub 4 500 leucocite/mm^3 şi, în mod excepţional, *agranulocitoză.* Leucopenia este, în general, reversibilă după 2—3 săptămîni de la întreruperea tratamentului după care, la reluare, numărul leucocitelor nu mai scade. Agranulocitoza impune întreruperea, cel puţin pentru cîteva luni, a izoniazidei şi înlocuirea sa cu un alt tuberculo-

Scanned with OKEN Scanner

static; ea este reversibilă în timp scurt, cîteva săptămîni fiind suficiente pentru a readuce la normal tabloul sanguin periferic şi al celui medular.

Trombocitopenia a fost mai des întîlnită decît leucopenia, însă şi ea constituie o raritate în timpul tratamentului cu izoniazidă. Ea poate fi constatată numai cu ocazia cercetării hemogramei sau poate avea ca expresie clinică apariţia unui sindrom hemoragic: *purpură şi hemoptizii*. În producerea acestor manifestări hemoragice, intervine — pe lîngă trombocitopenie — şi un grad de insuficienţă hepatică în ceea ce priveşte sinteza factorilor de coagulare. De asemenea, modificările locale pulmonare pe care le produce tuberculoza pot explica apariţia hemoptiziilor citate în literatură.

Modificările urinare au fost întîlnite cu frecvenţă mare, pînă la 1/3 dintre bolnavii cărora li se instituie tratament cu izoniazidă. Ele sînt mai mult supărătoare (incomode, jenante) pentru bolnav decît grave şi constau în *tulburări de micţiune,* care se traduc prin trecerea unui timp de la senzaţia de micţiune pînă la apariţia primului jet urinar sau prin emisiune cu dificultate. Deseori bolnavii sînt nevoiţi să facă apel la masa musculară abdominală, a cărei contracţie contribuie la uşurarea procesului de micţiune. Dificultatea la micţiune este mult mai mare la bărbaţii care au adenom de prostată, la care se adaugă şi obstacolul pe care îl realizează adenomul periuretral.

Mecanismul de producere a tulburărilor urinare este corelat cu acţiunea ganglioplegică a izoniazidei. Suprimarea controlului tonic şi a activităţii contractile a musculaturii netede a vezicii urinare, ca urmare a blocării transmiterii influxului nervos la nivelul sinapselor ganglionare parasimpatice, are drept consecinţă îngreuiarea procesului de golire a vezicii, cu destinderea ei şi realizarea globului vezical.

Pentru a evita acest inconvenient, se va administra, zilnic, un parasimpaticomimetic (Neostigmină, Miostin, acetilcolină etc.), care asigură refacerea controlului tonic şi contractil al sistemului parasimpatic asupra musculaturii netede vezicale.

Acţiunea anabolizantă a fost constatată la majoritatea bolnavilor care primesc tratament cu izoniazidă. Ea se traduce prin creşterea ponderală importantă, uneori exagerată, care nu este legată de ameliorarea sau vindecarea bolii. De altfel, cercetările experimentale efectuate pe animal au evidenţiat efecte anabolizante evidente ale hidrazidei izonicotinice.

Efectul anabolizant se datoreşte acţiunii substanţei asupra centrilor hipotalamici, care participă la procesele de reglare metabolică.

Cu toate că, în condiţiile tratamentului tuberculozei cu izoniazidă, acţiunea anabolizantă constituie un *efect secundar dorit,* care poate influenţa favorabil evoluţia bolii, în celelalte situaţii în care izoniazida se administrează *exclusiv în scop anabolizant, utilizarea sa este nu numai inutilă, dar şi periculoasă.* Pe lîngă efectele secundare nedorite pe care le poate produce, izoniazida, administrată cu posologia adecvată indicaţiei respective, poate masca o tuberculoză evolutivă şi,

Scanned with OKEN Scanner

fapt mai important, poate produce tulpini rezistente de bacili Koch. De aceea *se va contraindica utilizarea izoniazidei în afara tratamentului complex antituberculos.*

ACIDUL PARAAMINOSALICILIC
(P.A.S., Aminox, Pasalon)

Chimioterapic cu acţiune tuberculostatică, situîndu-se, din acest punct de vedere, imediat după hidrazida izonicotinică şi după streptomicină, acidul paraaminosalicilic este, din punct de vedere chimic, un acid aromatic; el îşi găseşte indicaţii în tratamentul complex al tuberculozei, cu valoare de medicament auxiliar, asociat cu streptomicină, izoniazidă sau cu ambele.

Valoarea sa terapeutică este limitată însă de numeroasele efecte secundare nedorite. Astfel PAS produce iritaţie puternică locală (indiferent de calea de administrare), manifestări alergice, tulburări ale procesului de coagulare, manifestări renale, tulburări electrolitice, hematologice şi endocrine.

Acţiunea iritantă este frecvent întîlnită în cursul tratamentului cu PAS, indiferent de calea de administrare, fiind în funcţie, aproape exclusiv, de dozele folosite şi de durata tratamentului. Cu cît concentraţiile locale sînt mai mari, cu atît acţiunea iritantă locală este mai puternică.

a) *În administrarea orală* — modalitatea cea mai frecventă de administrare a PAS —, acţiunea iritantă se manifestă prin *greţuri, vărsături, dureri epigastrice şi diaree;* acestea sînt cu atît mai accentuate, cu cît dozele folosite sînt mai mari şi tratamentul este de durată mai lungă. Din acest punct de vedere se consideră că dozele de 10—12 g/24 de ore, repartizate în 4—6 prize, sînt cele mai bine suportate digestiv. Totuşi un procent mic de bolnavi nu tolerează substanţa încă de la primele administrări, astfel încît trebuie să se renunţe de la început la acest tratament (cel puţin pentru o perioadă de timp). Acţiunea iritantă digestivă este variată, în funcţie de preparatul folosit. Acidul paraaminosalicilic are acţiunea iritantă cea mai puternică, fiind şi cel mai puţin solubil dintre toţi derivaţii folosiţi în terapeutică (2 g/1 000 ml solvent). Sărurile sale: paraaminosalicilatul de sodiu, de potasiu şi de calciu sînt mult mai solubile decît acidul ca atare (de cel puţin 10 ori), se resorb mai rapid şi sînt mai puţin iritante şi, ca atare, mai bine tolerate digestiv. În plus, sărurile au avantajul stabilităţii mari în timp, sub formă de pulbere sau în soluţie, spre deosebire de acidul paraaminosalicilic, care este foarte instabil. La aer, umezeală sau căldură, PAS se decarboxilează (atît pulberea, cît şi soluţia) şi formează metaaminofenolul, care are culoare brun-închisă, putînd ajunge pînă la negru. Modificarea de culoare afectează însă în măsură foarte mică activitatea tuberculostatică a substanţei.

Administrarea PAS sub formă de săruri reduce, dar nu suprimă, acţiunea iritantă digestivă a substanţei active. Repartizarea dozei zilnice

Scanned with OKEN Scanner

în prize egale, luate la interval de 4—6 ore, diminuează în parte manifestările iritative gastrointestinale. Preparatele industriale conţin într-un drajeu echivalentul a 300 mg acid paraaminosalicilic (400 mg PAS sodic, 500 mg PAS calcic). În vederea diminuării la minimum a acţiunii iritante digestive, este recomandabil ca fiecare priză să se ia după masă, eventual administrată cu un antiacid; cele mai bune rezultate se obţin cu derivaţii de aluminiu (silicatul, hidroxidul de aluminiu coloidal = Alucol) sub formă de pulbere sau de gel (5—10 ml).

Atenuarea manifestărilor gastrointestinale se poate realiza şi prin creşterea progresivă a dozelor zilnice de PAS, încît după 10—15 zile să se ajungă la doza de 10—12 g, care, administrată de la început, este mai puţin bine tolerată digestiv. În acest mod, pot fi evitate şi cazurile de intoleranţă totală întîlnite la circa 1% dintre bolnavii cărora li se instituie acest tratament.

Pentru aprecierea corectă a cantităţii de PAS resorbite (în general resorbţia este rapidă şi completă, în cazul în care este bine tolerat digestiv), se recomandă dozarea concentraţiei sanguine a PAS activ. Dozarea concentraţiei sanguine de PAS total nu constituie o oglindă fidelă în aprecierea eficacităţii terapeutice, deoarece forma acetilată este foarte puţin solubilă şi aproape de loc activă (circa 50% se află sub formă acetilată). În ceea ce priveşte inactivarea, respectiv capacitatea de acetilare a PAS, există variaţii individuale foarte mari, ca şi în cazul hidrazidei izonicotinice (inactivatori rapizi şi inactivatori lenţi). Acest fapt impune cercetarea periodică a concentraţiei sanguine sau urinare a PAS (aceasta din urmă fiind mai puţin precisă) şi modificarea posologiei în funcţie de particularităţile individuale (doza zilnică, doza totală, ritmul de administrare).

b) *În administrarea i.v.*, acţiunea iritantă se manifestă prin *senzaţia de usturime, de arsuri şi prin dureri pe traiectul venei respective* în timpul şi chiar după administrarea PAS. Deseori se produc *tromboflebite*, ale venelor, în care s-a injectat substanţa. Cele mai multe accidente de tip iritativ asupra endovenei se produc în cazul administrării soluţiilor concentrate (în general 25%, din care se injectează 10—15 ml), fapt care impune schimbarea venei şi punerea acesteia în repaus, timp de 3—4 săptămîni.

Pentru evitarea acestor accidente, este recomandabilă folosirea soluţiilor de PAS cu concentraţie slabă, administrate lent. În acest sens se utilizează soluţiile de PAS sodic (cele mai des utilizate în terapeutică) în concentraţie de 3%, deoarece în aceste concentraţii sînt izotonice, deci aproape de loc iritante; se administrează, astfel, 15 g substanţă activă în 500 ml apă bidistilată sau soluţie glucozată 5%, cu debit de 40—50 de picături pe minut. În prepararea soluţiilor de PAS se va ţine seamă de faptul că sub acţiunea căldurii acestea îşi schimbă culoarea în brun închis; de aceea se va evita sterilizarea soluţiilor prin fierbere sau autoclavare, filtrarea fiind suficientă pentru asigurarea sterilităţii soluţiei de PAS.

c) *Administrarea intrapleurală* în empiemul tuberculos, sub formă de *aerosoli* sau în *clismă*, este utilizată numai excepţional. În aceste

Scanned with OKEN Scanner

situaţii acţiunea iritantă este minimă, deoarece cantităţile administrate în acest mod sînt reduse.

Manifestările alergice au fost întîlnite cu frecvenţă de circa 1% dintre bolnavii cărora li s-a făcut tratament cu PAS. Ele sînt de importanţă redusă, nu necesită, de regulă, tratament special şi nu impun întreruperea tratamentului. Pot apărea :

Manifestări cutanate diferite : erupţii eritematoase, eritematopapuloase, urticariene, pruriginoase, care apar după 2—3 săptămîni de tratament şi diminuează treptat, pînă la dispariţie, în 2—3 săptămîni, chiar în condiţiile continuării tratamentului.

Febră medicamentoasă, care are o frecvenţă mult mai mică decît erupţiile cutanate ; ea se manifestă prin ascensiune termică bruscă, legată în general de începerea tratamentului cu acest chimioterapic şi care nu este legată de afecţiunea pentru care s-a instituit această medicaţie. Durata febrei medicamentoase este de cîteva zile, în general temperatura revenind la normal după 5—7 zile. Cînd este foarte supărătoare pentru bolnav, se va combate cu antipiretice (amidopirină, Acalor etc.). Se va evita administrarea acidului acetilsalicilic, deoarece împreună cu PAS realizează foarte repede sarea acetilată a acestuia, deci inactivarea sa. Medicaţia antihistaminică este utilă în toate cazurile în care ascensiunea termică este expresia unei manifestări de sensibilizare la medicament.

Infiltrate pulmonare fugace au fost descrise în timpul tratamentului cu PAS ; ele au frecvenţă mică, apar, de cele mai multe ori, însoţite de ascensiune termică, la intervale variabile de la începerea tratamentului. Chiar dacă bolnavul a avut febră medicamentoasă la începutul administrării de PAS şi temperatura s-a normalizat ulterior, ea reapare cu ocazia manifestărilor pulmonare fugace. Infiltratele pulmonare care apar ca formă de manifestare a sensibilizării la PAS nu au nici o particularitate faţă de caracteristicile generale ale infiltratelor pulmonare eozinofilice (durata scurtă, de 3—7 zile, cu sau fără manifestări clinice pulmonare : tuse, expectoraţie seromucoasă sau mucopurulentă amicrobiană cu eozinofile în spută). De menţionat că eozinofilia sanguină nu depăşeşte, în general, 25—30%, dar poate persista încă mult timp după dispariţia manifestărilor clinice sau a imaginii radiologice.

Cazurile rare citate în literatură de infiltrate eozinofilice pulmonare apărute în cursul tratamentului cu PAS nu sînt convingătoare pentru a fi atribuite exclusiv chimioterapicului. Ar putea fi vorba de o formă de manifestare a sensibilizării organismului la bacilul Koch sau a unei parazitoze (ascaridioză, strongiloidoză etc.) apărute în timpul tratamentului respectiv.

Indiferent de mecanismul prin care se produc, infiltratele pulmonare fugace nu ridică probleme terapeutice speciale şi nu impun întreruperea tratamentului tuberculostatic.

Manifestările hematologice sînt foarte rar întîlnite în timpul tratamentului cu PAS, ele fiind citate mai ales în terapiile de lungă durată, cu doze mari.

Scanned with OKEN Scanner

Leucopenia, constatată în timpul administrării substanței, este de mică importanță, interesează în general toate elementele seriei albe, cu păstrarea proporției între ele. După întreruperea tratamentului, numărul elementelor albe revine repede la normal.

Agranulocitoza este în mod excepțional întîlnită în practică. Ea are tablou clinic și hematologic (periferic și medular) nespecific, însă evoluția este totdeauna favorabilă; după suprimarea PAS se reface relativ rapid numărul leucocitelor, fără să necesite transfuzii repetate sau tratament antibiotic susținut. În aceste cazuri, întreruperea tratamentului cu PAS se impune și se va contraindica pentru toată viața această substanță. De asemenea, se va atrage atenția bolnavului pentru a evita administrarea altor medicamente care au acest tip de efecte secundare nedorite.

Hemoragiile sînt mai frecvent întîlnite decît celelalte manifestări hematologice, însă sînt de mică importanță și nu ridică probleme deosebite de tratament. Pot apărea *hemoragii mucoase* — gingivale, nazale, bucale — sau la nivelul tegumentelor sub formă de *peteșii* și, în mod excepțional, *echimoze*. Mecanismul de producere al hemoragiilor este legat de acțiunea antitromboplastinică și antiprotrombinică pe care o exercită toate substanțele care au ca structură de bază acidul salicilic. Hemoragiile digestive produse prin mecanism iritativ direct asupra mucoasei digestive sînt frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu derivați salicilici, dar nu apar după administrarea de PAS, chiar în tratamentul de lungă durată, cu doze mari. Probabil, radicalul amino este responsabil de reducerea manifestărilor hemoragice produse de PAS, în comparație cu ceilalți derivați ai acidului salicilic.

Administrarea de vitamină K în doze moderate timp de 5—7 zile este capabilă să ducă la dispariția sindromului hemoragipar, fără să fie nevoie de întreruperea administrării substanței.

Manifestările renale sînt foarte rar întîlnite în timpul tratamentului cu PAS. În general, nu au expresie clinică, evidențierea lor fiind făcută pe baza examenului urinii; se poate constata, cu această ocazie, *hematurie* microscopică trecătoare, fără alte modificări urinare sau biologice.

Cu toate că eliminarea PAS se face aproape exclusiv pe cale urinară, concentrațiile urinare crescute (500—900 mg PAS/100 ml urină), de aproximativ 10 ori mai mari decît cele sanguine, nu produc decît în mod excepțional iritație renală sau cristalizare tubulară. Aceasta se explică prin solubilitatea crescută a sărurilor acidului paraaminosalicilic folosite în terapeutică (PAS sodic, potasic, calcic); cristaluria discretă, constatată excepțional, se datorește cristalizării formei acetilate a PAS.

Faptul că 25% din cantitatea de PAS administrată se elimină prin filtrare glomerulară, restul de 75% fiind eliminat prin secreție activă tubulară, apropie foarte mult această substanță de penicilină și sulfamide. Administrarea benemidei face posibilă, ca și în cazul penicilinei și sulfamidelor, întîrzierea eliminării urinare a PAS prin mecanism competitiv și, în consecință, creșterea concentrației sanguine a substanței.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul folosirii benemidei, cantităţile de PAS trebuie reduse, în vederea evitării apariţiei accidentelor toxice.

Tulburările metabolismului electrolitic sînt rar întîlnite în cazul utilizării PAS, spre deosebire de ceilalţi derivaţi salicilici, la care acestea sînt frecvente. Ele nu au expresie clinică, fiind constatate numai cu ocazia examenelor biochimice şi numai la copiii trataţi timp îndelungat, cu doze mari.

Acidul paraaminosalicilic fiind un acid organic, excreţia sa este însoţită de pierdere de cationi ficşi (baze fixe), care poate fi cauză generatoare de *hipokaliemie* şi *acidoză*. În plus, hipopotasemia este întreţinută şi accentuată de pierderea ionului K prin vărsături şi diaree.

Cu toate că aceste modificări electrolitice nu sînt de intensitatea celor produse de ceilalţi derivaţi ai acidului salicilic, totuşi trebuie evitate sau corectate, în cazul în care s-au produs. Astfel, acidoza şi hipokaliemia pot fi evitate prin folosirea sării sodice a PAS; de altfel PAS acid se foloseşte (şi din acest motiv) tot mai puţin în terapeutică, locul său fiind luat de sărurile sale. Dacă pierderile de potasiu prin vărsături şi diaree sînt importante, este necesară instituirea terapiei cu săruri de potasiu (clorură de potasiu, 2—3 g pe zi), calea orală fiind suficientă în aceste cazuri.

Manifestările endocrine au fost semnalate rar în literatură, însă ele trebuie cunoscute, deoarece pot crea dificultăţi în interpretarea lor corectă şi în conducerea tratamentului antituberculos.

În timpul tratamentului cu PAS au fost constatate mărirea de volum a glandei tiroide, scăderea concentraţiei plasmatice a iodului proteic sub 3,5 mg/100 ml, scăderea captării iodului radioactiv în tiroidă sub 20%, scăderea metabolismului bazal sub valorile de —20% şi a activităţii dinamice specifice. Toate aceste modificări clinice şi biochimice evidenţiază existenţa unei *guşi cu hipotiroidie*. Ea apare după tratamentele îndelungate şi ulterior folosirii dozelor mari.

Mecanismul prin care se produce afectarea morfofuncţională a tiroidei ulterior tratamentului cu PAS nu este cunoscut. Merită de remarcat faptul că acest tip de efecte secundare nedorite nu se întîlneşte la alţi derivaţi ai acidului salicilic. Este posibil ca tulburarea mecanismului reglator al biosintezei hormonilor tiroidieni sau lezarea ţesuturilor sau organelor receptoare, care are ca urmare insuficienţa tiroidiană, să fie rezultanta a mai multor factori: infecţiile cronice amigdalo-faringiene, tuberculoza şi tratamentul antituberculos complex (în care PAS constituie doar un element).

O dată constatată apariţia insuficienţei tiroidiene, trebuie instituit tratamentul substitutiv cu preparate totale de glandă tiroidă sau de hormoni tiroidieni: tiroxină, triiodtironină. În stabilirea indicaţiilor terapeutice, a posoolgiei şi a duratei tratamentului hipotiroidiei, este absolut necesar consultul cu specialistul endocrinolog, care va aprecia oportunitatea tratamentului substitutiv şi a conduitei terapeutice.

Manifestările hepatice erau mult mai frecvente în urmă cu 5—10 ani, în ultimul timp acestea fiind din ce în ce mai rare. Astfel, apăreau: coloraţie icterică a tegumentelor şi mucoaselor, astenie fizică marcată,

Scanned with OKEN Scanner

poliartralgii, modificări de culoare ale urinii şi scaunului, hepatomegalie. Explorările funcţionale evidenţiau un tablou biologic de hepatită acută (hiperbilirubinemie predominant directă, activitate transaminazică crescută a serului, testele de disproteinemie alterate etc.).

Interpretate iniţial ca expresie a acţiunii toxice hepatice a PAS sau ca manifestări de hipersensibilizare hepatică, astăzi sînt considerate ca hepatite acute virotice, de contaminare intraspitalicească pe cale digestivă sau parenterală.

VIOMICINA
(Viocina, Vinactan)

Antibiotic produs de *Streptomyces floridae* şi *Streptomyces puniceus*, are acţiune bacteriostatică şi bactericidă, spectrul său de acţiune fiind limitat la b. Koch (din acest punct de vedere asemănîndu-se cu streptomicina) şi avînd acţiune slabă asupra germenilor gram-negativi. Dată fiind acţiunea sa antimicrobiană, viomicina este folosită ca antibiotic de excepţie, cu indicaţii limitate la tuberculoza evolutivă rezistentă la celelalte tuberculostatice.

Rezistenţa la acţiunea sucului gastric, care constituie un avantaj mai ales pentru tratamentele de lungă durată, aşa cum necesită infecţia tuberculoasă, nu poate fi valorificată în terapeutică, deoarece absorbţia sa intestinală este redusă şi inconstantă. Nivelurile tisulare reduse pe care le realizează antibioticul, lipsa de difuziune în lichidul cefalorahidian şi în revărsatele pleuropulmonare constituie factori care limitează foarte mult utilizarea sa terapeutică. Creşterea frecvenţei accidentelor neurologice şi renale după administrarea pe cale i.v. a restrîns administrarea viomicinei numai pe cale i.m. Întrucît timpul de înjumătăţire a substanţei este de 3—5 ore, administrarea corectă impune repetarea dozelor la 6—8 ore interval, fapt care constituie un impediment în tratamentul tuberculozei, indiferent de localizarea procesului. Recomandarea dozelor de 2 g/zi, repetate la interval de 3—4 zile, nu are o justificare farmacologică şi microbiologică.

Efectele secundare nedorite care apar în timpul tratamentului cu viomicină sînt de ordin neurologic, renal şi alergic.

Manifestările neurologice sînt asemănătoare celor produse de streptomicină. De remarcat însă că, pe cînd acţiunea asupra bacilului Koch exercitată de viomicină nu este superioară streptomicinei, efectele neurotoxice sînt mai importante, ele reprezentînd sumaţia acţiunii de acest fel (efectelor neurotoxice) a streptomicinei şi dihidrostreptomicinei. Astfel, după 2—3 săptămîni de la începerea tratamentului cu viomicină, poate apărea *hipoacuzie*, la început pentru sunetele cu tonalitate înaltă, apoi şi pentru cele medii şi joase, concomitent sau succedate de *tulburări vestibulare*. Ultimele sînt mai neplăcute pentru bolnav, deoarece pot fi foarte greu compensate prin alte simţuri şi prin caracterul lor evolutiv şi, de cele mai multe ori, ireversibil. Bolnavii au *greţuri, ameţeli*, mai ales la schimbarea de poziţie, *tulburări*

Scanned with OKEN Scanner

de echilibru, care incomodează, atît în desfășurarea activității profesionale, cît și în timpul mersului.

Manifestările renale sînt frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu viomicină. Ele apar după 1—2 săptămîni de tratament cu 1—2 g/zi, prima manifestare clinică fiind apariția *edemelor la membrele inferioare și la față.* Explorările funcționale evidențiază *albuminurie* importantă (2—10 g/24 de ore), care se menține tot timpul tratamentului. Dacă administrarea antibioticului continuă, albuminuria se accentuează, se produce *retenție azotată,* putîndu-se instala *insuficiență renală acută.*

Proteinuria cu albumine cu greutate moleculară mică (sub 60 000), scăderea concentrației urinare a sodiului, ca și apariția edemelor pot fi interpretate ca expresie a scăderii capacității tubulare renale. Astfel, scăderea retroresorbției tubulare a proteinelor care trec în mod normal prin filtrul glomerular, ca și tulburarea proceselor de schimburi ionice (în special a celor care privesc ionul H^+ și Na^+) pot constitui manifestări ale acțiunii toxice pe care viomicina o exercită asupra rinichiului. Eliminarea urinară în proporție de 70—100% din cantitatea de antibiotic administrată i.m. (realizînd concentrații urinare de 10—15 μg/ml) poate explica acțiunea toxică tubulară pe care o exercită viomicina. Frecvența și intensitatea mult mai mare a tulburărilor renale după administrarea i.v. a viomicinei pledează în același sens.

Manifestări alergice au fost descrise în timpul tratamentului cu viomicină, dar de mică intensitate în comparație cu cele renale și nervoase.

Astfel, după un interval variabil de la începerea tratamentului (de la cîteva zile pînă la 2—3 săptămîni), pot apărea *erupții urticariene, eritematoase, papuloase,* care, în general, dispar după 1—2 săptămîni. Rareori sînt atît de importante încît să impună întreruperea tratamentului.

Accidentele renale și cele neurologice sînt principalele efecte secundare nedorite care limitează utilizarea terapeutică a viomicinei. Apariția precoce și gravitatea mult mai mare a acestor accidente la bolnavii cu leziuni renale în antecedente și la cei cu insuficiență renală impun contraindicarea formală a antibioticului la această categorie de bolnavi.

ETIONAMIDA
(Nizotin, Trecator, 1314, Iridocin)

Chimioterapic antituberculos cu structură asemănătoare hidrazidei izonicotinice (derivatul tioamidic al acidului etilizonicotinic), are acțiune tuberculostatică și tuberculicidă, fiind activ față de bacilii tuberculoși hidrazidorezistenți.

Asemănarea structurală cu H.I.N. îi conferă etionamidei o serie de acțiuni asemănătoare care interesează efectele lor secundare nedorite. Faptul că etionamida are un alt mecanism intim de acțiune antituberculoasă și că nu există rezistență încrucișată între aceasta și H.I.N., îi asigură o largă aplicabilitate practică. Etionamida constituie

Scanned with OKEN Scanner

chimioterapicul de bază în tratamentul complex al tuberculozei evolutive cu germeni rezistenți la H.I.N.

Astfel, dacă acțiunea sa antituberculoasă *in vitro* este mult inferioară H.I.N., efectele sale secundare nedorite sînt, cu unele particularități, aproape la fel de importante ca și cele produse de H.I.N. (la posologia actuală a H.I.N., mărită de cel puțin 2 ori față de cea din urmă cu cîțiva ani). Acțiunea antituberculoasă, mult superioară *in vivo*, în comparație cu cea exercitată *in vitro*, se poate explica prin modificările moleculare suferite de etionamidă în organism, care au ca urmare creșterea acțiunii antituberculoase.

Accidentele terapeutice produse de etionamidă sînt de ordin digestiv, neurologic și alergic.

Manifestările digestive sînt cele mai frecvente reacții secundare nedorite care apar în timpul tratamentului cu acest tuberculostatic și care, deseori, impun întreruperea tratamentului. Întrucît etionamida își găsește indicația în tratamentul tuberculozei cu germeni rezistenți la H.I.N. și la celelalte tuberculostatice (în afară de tiosemicarbazone), acest tip de efecte secundare nedorite constituie elementul principal în limitarea utilizării sale și care impune înlocuirea sa cu un alt tuberculostatic.

Scăderea apetitului este foarte frecventă la bolnavii cărora li se instituie acest tratament, ea apărînd după prima săptămînă de administrare și se accentuează treptat pînă la anorexie. Aceasta produce o importantă scădere ponderală, care, în contextul bolii de bază, constituie, de asemenea, un efect secundar nedorit, de care trebuie să se țină seamă în conducerea corectă a tratamentului. Evoluția curbei ponderale reprezintă unul dintre parametrii importanți în aprecierea eficacității substanței (creșterea în greutate fiind expresia clinică a acțiunii favorabile a etionamidei) și a aprecierii efectelor sale nedorite (pierderile ponderale de peste 10% din greutatea ideală impun, în general, întreruperea tratamentului).

Deseori, după 2—4 săptămîni apetitul revine, bolnavul începe să cîștige ponderal, ajungînd chiar la greutatea pe care a avut-o la începutul tratamentului. De aceea nu se va renunța la acest medicament îndată ce a apărut anorexia și scăderea ponderală.

Pot apărea *grețuri, epigastralgii, vărsături și diaree*, care sînt destul de penibile pentru bolnavi și reduc absorbția digestivă a etionamidei. În general, evoluează paralel cu scăderea apetitului și, alături de aceasta, constituie cele mai frecvente și importante efecte secundare nedorite care limitează utilizarea acestei substanțe.

Mecanismul de producere a manifestărilor digestive este iritativ, acțiunea iritantă directă asupra mucoasei gastrice și intestinale fiind responsabilă de apariția acestor manifestări. În acest sens pledează și faptul că după administrarea externă (intrarectal, în supozitoare) sau parenteral (perfuzii i.v.) manifestările digestive sînt mai rare și de intensitate mult mai mică decît în cazul administrării orale a substanței. De altfel, în cazul intoleranței digestive se folosește, cu rezultate bune, calea externă sau parenterală, putîndu-se, astfel, continua tratamentul și evitîndu-se renunțarea la acest medicament și înlocuirea lui cu un altul.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea iritantă asupra mucoasei digestive, pe care o exercită etionamida, este asemănătoare hidrazidei acidului izonicotinic; structura chimică responsabilă de această acțiune este, foarte probabil, acidul izonicotinic, comun ambelor tuberculostatice.

Administrarea sub formă de drajeuri enterosolubile, de geluri de aluminiu a etionamidei poate reduce mult aceste efecte secundare digestive nedorite. De asemenea, administrarea medicamentului după masă, cu 100—200 ml lapte sau cu un derivat de aluminiu (silicat, hidroxid de aluminiu coloidal) poate avea același rezultat.

Manifestările psihice sînt relativ frecvent întîlnite în cursul și, rareori, după tratamentul cu etionamidă, însă cu mult mai puțin importante decît cele produse de izoniazidă. Ele se manifestă prin: *astenie, anxietate, fobii diverse, depresiune*, care pot evolua pînă la *stări depresive.*

Manifestările psihice produse de etionamidă se aseamănă cu cele produse de dozele mici de izoniazidă (concentrații sanguine sub 40 μg/ml). Ca și în cazul hidrazidei izonicotinice, acestea sînt mult mai frecvente și de intensitate mai mare la etilici, caşectici, diabetici și epileptici. Nu s-au constatat convulsii după tratamentul cu etionamidă la persoanele indemne, iar la comițiali nu s-a constatat creșterea frecvenței acceselor convulsivante (așa cum se constată după administrarea izoniazidei).

Mecanismul de producere a manifestărilor psihice nu este lămurit. Este foarte probabil un mecanism asemănător cu cel produs de dozele mici de izoniazidă asupra sistemului nervos central. De asemenea, anorexia poate avea o componentă importantă nervoasă centrală, expresie a dereglării mecanismului funcțional cortex-centrii subcorticali pe care o produce etionamida (ca și H.I.N., de altfel). Și în acest caz, ca și în cazul manifestărilor digestive, tot acidul izonicotinic este partea din structura chimică a substanței responsabilă de aceste efecte secundare nedorite.

Manifestările alergice sînt rar întîlnite și în general de mică importanță. Pot apărea *erupții cutanate* diverse *(eritematoase, papuloase, urticariene),* care diminuează și dispar, de regulă, chiar în condițiile continuării tratamentului. Uneori se poate constata apariția unei *eozinofilii* moderate, care dispare la 2—3 săptămîni după întreruperea administrării etionamidei.

Pentru valorificarea acțiunii antituberculoase a acestei substanțe, se recomandă ca tratamentul să se înceapă cu doze mai mici (aproximativ jumătate din cele curente, timp de 7—10 zile), după care se va ajunge la doza optimă, fără ca doza zilnică să depășească 1 g; calea orală se va folosi cu precauțiile expuse.

În cazul în care manifestările secundare digestive sînt pe prim plan și cînd substanța este utilă în complexul terapeutic, se va recurge la administrarea externă sau parenterală.

Fără a avea acțiune nefrotoxică, etionamida potențează efectele toxice renale (și neurologice, de altfel) ale kanamicinei, neomicinei și cicloserinei, cînd sînt administrate concomitent.

Scanned with OKEN Scanner

PIRAZINAMIDA
(Eprazin)

Chimioterapic antituberculos cu acţiune tuberculostatică superioară cicloserinei, viomicinei şi PAS, din cauza efectelor sale toxice importante pirazinamida este folosită numai în cazuri excepţionale : pentru pregătire preoperatorie şi în tuberculoza rezistentă la alte medicaţii. Indiferent de indicaţia clinică, pentru faptul că induce destul de repede chimiorezistenţa (6—7 săptămîni) şi pentru evitarea efectelor toxice, nu este recomandabilă prelungirea duratei tratamentului peste 2 luni.

Efectele secundare nedorite care apar în timpul tratamentului cu pirazinamidă sînt de ordin digestiv, hepatic, metabolic şi urinar.

Manifestările digestive apar cu frecvenţă mare încă din a 2-a săptămînă de tratament şi, fără să fie de intensitatea celor produse de etionamidă, sînt supărătoare pentru bolnav. Astfel pot apărea : *scăderea apetitului, greţuri, vărsături, dureri epigastrice* şi uneori *diaree,* produse prin mecanism iritativ asupra mucoasei gastrointestinale. Ele scad în intensitate dacă substanţa se administrează după masă ; repartizarea dozei zilnice în 3—4 prize este capabilă să reducă iritaţia digestivă. De asemenea, administrarea concomitentă a unui antiacid pe bază de aluminiu (hidroxid de aluminiu coloidal, silicat de aluminiu) diminuează acţiunea iritantă gastrointestinală.

Manifestările secundare digestive apar mai des în cazul utilizării dozelor de peste 2 g/zi şi sînt constant întîlnite la dozele zilnice mai mari de 3 g. Ele se datoresc acţiunii iritante asupra mucoasei gastrice, a intestinului subţire şi a colonului pe care o exercită acidul nicotinic, nucleul de bază al pirazinamidei. Resorbţia, în cea mai mare parte în prima porţiune a intestinului subţire, explică frecvenţa mai mare a greţurilor şi vărsăturilor (produse prin iritaţia mucoasei gastrice) şi raritatea diareei (în porţiunea terminală a intestinului subţire şi în colon ajung cantităţi reduse de substanţă).

Manifestările hepatice sînt, atît ca frecvenţă, cît şi ca gravitate, cele mai de temut dintre toate efectele secundare nedorite ale pirazinamidei. Ele au atît expresie clinică, cît şi bioumorală, fapt ce permite sesizarea lor încă de la prima apariţie. Astfel, după 1—2 săptămîni de la începerea tratamentului, uneori chiar mai înainte de această perioadă, apar *astenie, stare de indispoziţie generală, anorexie* şi — la interval variabil — *coloraţie icterică a tegumentelor şi mucoaselor.* Explorările funcţionale hepatice evidenţiază creşterea concentraţiei sanguine a bilirubinei, pozitivarea testelor de disproteinemie, creşterea activităţii transaminazice a serului, retenţie importantă a bromsulfonftaleinei.

Frecvenţa mare a manifestărilor hepatice constatate la bolnavii trataţi cu pirazinamidă (astenia şi starea de indispoziţie la 10—15% dintre bolnavi, coloraţia icterică la circa 3% din cazuri) şi gravitatea acestora (la 1% dintre bolnavi evoluează rapid spre insuficienţă hepatică acută ireversibilă) impun urmărirea zilnică a bolnavului şi controlul capacităţii funcţionale hepatice la intervale foarte scurte (preferabil la 2—3 zile).

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care se constată modificări clinice sau biologice importante, se impune întreruperea tratamentului.

Tulburările metabolice care apar în cursul tratamentului cu pirazinamidă interesează în special *acidul uric,* a cărui concentrație sanguină este crescută, ca urmare a scăderii eliminării sale urinare. Nu s-au constatat tulburări ale metabolismului proteic, încît nu pare să fie vorba de creșterea producției endogene, ci numai de reducerea eliminării sale. Aceste tulburări metabolice au ca expresie clinică *durerile articulare,* care nu sînt însoțite de manifestări inflamatorii locale. Ele apar după 2—3 săptămîni de tratament și persistă încă 1—2 săptămîni după întreruperea administrării substanței.

Medicația analgetică curentă (codeină, amidopirină, fenacetină, acid acetilsalicilic) diminuează poliartralgiile ; rezultatele cele mai bune se obțin însă cu fenilbutazonă, în doze medii de 300—500 mg/zi. În acest caz, pe lîngă acțiunea analgetică, intervine și acțiunea de creștere (favorizare) a eliminării urinare a acidului uric.

S-a mai citat ca efect secundar nedorit *disuria,* care poate apărea în timpul tratamentului cu pirazinamidă. Este greu de interpretat acest incident terapeutic, deoarece apariția sa la bărbații în vîrstă poate fi pusă în legătură cu un adenom de prostată, a cărui existență nu era cunoscută sau avea manifestări clinice fruste. Prin analogie cu izoniazida, ar putea fi vorba și de un efect ganglioplegic al substanței.

Deoarece s-a constatat un antagonism de acțiune între pirazinamidă în doze mici și hidrazida izonicotinică, asocierile medicamentoase antituberculoase care cuprind și pirazinamida sînt contraindicate. De aceea administrarea pirazinamidei, cînd este absolut indicată, trebuie să se facă în cure scurte (maximum 8 săptămîni), după care se va continua tratamentul cu alte tuberculostatice.

CICLOSERINA
(Tebemicina, Oxamicina)

Antibiotic produs de *Streptomyces orchidaceus, lavendulae* și *graphalus,* cu acțiune bacteriostatică asupra bacilului Koch și asupra unor coci gram-pozitivi (stafilococ) și germeni gram-negativi (bacili coli, Aerobacter), are utilizare terapeutică limitată ; în tuberculoza pulmonară rezistentă la alte tuberculostatice, în anumite infecții stafilococice, în unele infecții urinare.

Activitatea antimicrobiană redusă a cicloserinei și unele sinergisme farmacodinamice (cicloserina cu H.I.N. și dihidrostreptomicina, pentru acțiunea antituberculoasă ; cicloserina cu penicilina, față de stafilococ) impun ca, indiferent de indicația clinică, tratamentul cu cicloserină să fie asociat cu alte substanțe antimicrobiene active în infecția respectivă.

Merită menționată particularitatea acțiunii cicloserinei asupra bacilului Koch : *in vivo* este activă numai la om și maimuță, pe cînd *in vitro* este activă asupra tuturor tulpinilor de *M. tuberculosis.*

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea antimicrobiană redusă şi toxicitatea mare sînt caracteristici importante ale acţiunii cicloserinei, care au limitat utilizarea sa terapeutică.

Astfel, în tratamentul tuberculozei se va asocia cu streptomicină şi izoniazidă ; în tratamentul infecţiilor stafilococice, cu penicilină, iar în infecţiile urinare, cu antibiotice sau chimioterapice lipsite de efecte neurotoxice (care se pot cumula cu ale cicloserinei).

Accidentele care apar în cursul tratamentului cu acest antibiotic sînt de ordin digestiv şi neuropsihic.

Manifestările digestive sînt frecvent întîlnite şi în general supărătoare, apar la scurt timp de la începerea tratamentului şi constau în : *greţuri, scăderea apetitului* (care nu ajunge niciodată la anorexie, aşa cum produce etionamida), *vărsături, diaree*. Ele se accentuează pe măsura continuării tratamentului şi sînt puţin influenţate de administrarea de substanţe antiacide ; de asemenea, nu sînt reduse prin administrarea fiecărei doze după mese. Tratamentul cu doze progresive, începînd cu 0,5 g/zi şi ajungînd — după 10—15 zile — la dozele curente de 0,75 g/zi (maximum 1,5 g/zi) este capabil, în parte, să reducă intensitatea manifestărilor secundare digestive.

Mecanismul de producere a acestor manifestări este iritativ, acţiunea iritantă pe care o exercită substanţa asupra mucoasei digestive — cînd trece prin diferite segmente ale tubului digestiv (stomac, duoden, intestin subţire, colon) — fiind responsabilă de apariţia greţurilor, vărsăturilor şi diareei. Fracţionarea dozei zilnice în 3—4 prize, realizînd concentraţii digestive mai mici, produce acţiune iritantă digestivă mai redusă decît dozele nefracţionate sau în prize reduse.

Manifestările neuropsihice sînt frecvente şi grave, ele fiind, în ultimă instanţă, cele care limitează utilizarea terapeutică a substanţei.

a) *Tulburările neurologice* sînt relativ frecvent întîlnite, constînd în *mioclonii şi accese convulsive epileptiforme*, care apar la interval variabil de la începerea tratamentului cu cicloserină. Apariţia mişcărilor ritmice segmentare — miocloniile — şi a mişcărilor tonico-clonice — accesele convulsive epileptiforme, de cele mai multe ori fără interesarea cunoştinţei — evidenţiază perturbarea mecanismelor fiziologice cortico-subcorticale.

Ele se produc cu frecvenţă mai mare la etilici, la comiţiali, la cei cu manifestări neurologice produse prin insuficienţă circulatorie cerebrală cronică. Dat fiind terenul pe care apar, manifestările neurologice impun mult discernămînt în aprecierea valorii terapeutice a cicloserinei, în special la această categorie de bolnavi. Asocierea sistematică a unei medicaţii antiepileptice (preferabil barbituricele în doze mici) reuşeşte, deseori, să evite aceste efecte secundare nedorite. În cazul în care tulburările neurologice apar şi în aceste condiţii, întreruperea tratamentului se impune.

b) *Tulburările psihice* sînt la fel de severe ca şi cele neurologice, însă frecvenţa cu care apar este mult superioară acestora din urmă. Aproape toţi bolnavii cărora li se instituie tratament cu cicloserină prezintă diferite manifestări psihice, de intensitate diferită, care, de cele mai multe ori, impun întreruperea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, chiar în prima săptămînă de tratament, pot apărea : *somnolenţă, adinamie, depresiune psihică, tulburarea afectivităţii* (bolnavii plîng uşor, se emoţionează la fapte fără importanţă sau, dimpotrivă, sînt indiferenţi la tot ce se petrece în jurul lor etc.), *cefalee, tulburări de memorie*. Aceste tulburări, cu toate că sînt cele mai frecvente şi apar precoce, persistă 2—3 săptămîni, după care diminuează şi apoi dispar după 3—4 săptămîni, chiar în condiţiile continuării tratamentului.

Alţi bolnavi pot avea, fie de la început, fie după 2—4 săptămîni de tratament, *insomnie* rebelă la tratamentele curente, *hiperexcitabilitate psiho-motorie, logoree, delir*. În aceste cazuri se impune administrarea de substanţe tranchilizante, neuroplegice sau hipnotice (Meprobamat, Napoton, clorpromazină, fenobarbital etc.) în doze mari. Dacă, totuşi, aceste manifestări nu sînt influenţate de medicaţia deprimantă a sistemului nervos central, tratamentul cu cicloserină trebuie întrerupt.

Alteori, manifestările psihice sînt foarte accentuate de la început, evoluînd de la *depresiune psihică* pînă la *psihoze*, la care, de cele mai multe ori, se asociază crize convulsive, care agravează şi mai mult starea bolnavului. În faţa acestui tablou clinic, tratamentul cu cicloserină trebuie întrerupt şi evitată administrarea oricărui medicament cu acţiune asupra funcţiilor neuropsihice.

Caracteristicile manifestărilor neuropsihice sînt : apariţia lor pe toată durata tratamentului (de regulă survin, însă, între a 14-a zi şi a 70-a de tratament) ; paralelismul între intensitatea lor şi doza de cicloserină (dozele zilnice de peste 0,75 g produc tulburări mai grave) şi reversibilitatea tuturor manifestărilor la un timp variabil după întreruperea tratamentului.

Pentru că manifestările toxice sînt în strînsă legătură cu dozele folosite, se recomandă cercetarea periodică (la 3—4 zile interval) a concentraţiei sanguine a cicloserinei, încît să se realizeze concentraţii constante de 25—30 μg/ml.

Manifestările alergice au fost descrise în timpul tratamentului cu acest antibiotic, însă nu sînt de intensitate mare şi nu impun modificări ale schemei terapeutice. Ele constau în : *febră medicamentoasă*, care apare în mod brusc la începerea tratamentului şi care diminuează treptat şi apoi dispare, şi *erupţii cutanate* diferite : papuloase, eritematoase, urticariene, care sînt de mică importanţă şi dispar chiar dacă se continuă tratamentul cu cicloserină. Uneori este nevoie de administrarea de antihistaminice, pentru a scurta durata acestor tulburări.

S-a descris, de asemenea, *scăderea tensiunii arteriale* cu 10—20 mm Hg, care, la dozele folosite în administrarea orală a antibioticului, este lipsită de importanţă.

Cu toate că *nu s-au descris efecte toxice renale* în cursul tratamentului cu cicloserină, concentraţiile urinare foarte mari pe care le realizează (300—1000 mg/ml) faţă de cele sanguine (30 μg/ml) pot favoriza apariţia efectelor toxice, în cazul în care funcţiile renale sînt afectate. În plus, cicloserina poate accentua efectele toxice generale, în special cele nefrotoxice, ale medicamentelor cu care se asociază (tuberculostatice, antibiotice, chimioterapice etc.).

Scanned with OKEN Scanner

ACCIDENTE ALE MEDICAȚIEI CARDIOVASCULARE

ANTIHIPERTENSIVE

ALCALOIZII DIN RAUWOLFIA SERPENTINA

Sînt foarte mult utilizați în terapeutică pentru cele două acțiuni principale ale lor : antihipertensivă și deprimantă asupra sistemului nervos central.

În cazul folosirii acestor derivați, în special a rezerpinei, în tratamentul hipertensiunii arteriale, efectele secundare nedorite sînt, în general, de mică importanță, de ordin : iritativ, digestiv și cardiovascular. Utilizarea dozelor mari (de 10—20 de ori mai mari decît cele antihipertensive) în psihiatrie produce, în general, efecte secundare, nedorite, neuropsihice. Dacă primele efecte, apărute la doze mici, sînt mai puțin importante și reversibile după întreruperea tratamentului, cele neuropsihice pot avea durată mare și pot fi chiar, excepțional, ireversibile.

Greţurile și vărsăturile pot apărea imediat sau la un timp variabil de la începerea tratamentului. Cele precoce sînt provocate, în general, de iritația pe care o produc diferitele preparate de *Rauwolfia serpentina*, atît cele purificate (rezerpina) cît, mai ales, cele care conțin un amestec de alcaloizi. Administrarea după masă a acestor preparate reduce mult acest efect iritativ. Apariția tardivă a vărsăturii în timpul tratamentului denotă participarea unui alt mecanism — vegetativ — în producerea acestora. Scăderea tonusului vegetativ simpatic central, produsă de derivații de *Rauwolfia*, creează un dezechilibru neurovegetativ, care se traduce, pe plan clinic, prin apariția unor efecte vegetative corespunzătoare predominanței parasimpatice. Aceste efecte parasimpatice sînt, cu excepția bradicardiei, cele mai evidente la nivelul aparatului digestiv. Astfel, stimularea secrețiilor exocrine se manifestă prin *sialoree* și creșterea secreției gastrice, cu intensificarea corespunzătoare a puterii ei clorhidropeptice. Acumularea unei cantități mari de suc gastric în stomac poate produce vărsături, în general apoase, foarte rar alimentare sau, în cazul în care se asociază și cu creșterea peristaltismului gastrointestinal, *diaree*. Predominanța sistemului parasimpatic asupra musculaturii netede intestinale (al cărui tonus și peristaltism se află sub control para-

Scanned with OKEN Scanner

simpatic) se traduce prin accelerarea tranzitului intestinal, putînd evolua pînă la diaree.

Asupra apetitului, alcalozii din *Rauwolfia serpentina* acționează diferit : la unii bolnavi produc *stimularea apetitului,* care, împreună cu creșterea secrețiilor digestive, poate realiza un efect anabolizant, cu cîștigarea în greutate ; alți bolnavi au, dimpotrivă *inapetență.*

Tulburările de vedere, care, deseori, sînt supărătoare, pot fi interpretate eronat, cînd nu sînt corelate cu utilizarea acestor derivați. Se produce *mioză,* fără însă să fie afectată acomodarea la lumină. Faptul că mioza poate fi suprimată prin administrare de atropină sugerează că ea se produce prin creșterea tonusului parasimpatic (creșterea tonusului musculaturii circulare a irisului). Poate apărea *epifora* (hipersecreție lacrimală), tot ca urmare a acțiunii stimulante a parasimpaticului asupra glandei lacrimale.

Congestie nazală și hipersecreție, cu voce nazonată și dificultate la respirație, care poate duce, uneori, la obstruarea căilor nazale și obligă bolnavul la respirație pe gură. Este foarte neplăcută pentru bolnav și, pe lîngă uscăciunea gurii, tulbură și somnul. Acest efect nedorit este frecvent întîlnit în timpul tratamentului cu substanțe medicamentoase al căror nucleu de bază este acidul lisergic (derivații alcaloizilor din secara cornută, dietilamida acidului lisergic etc.).

Manifestările cardiovasculare reprezintă accentuarea acțiunii vasodilatatoare a derivaților de rezerpină, acțiune pe care o dorim în cazurile de hipertensiune arterială și pentru care acești derivați ocupă primul loc în tratamentul acestei afecțiuni. Scăderea presiunii sanguine sub tratament cu rezerpină este efectul unei acțiuni centrale (deprimarea mecanismelor simpatice de reglare vasomotorie) și al unei acțiuni periferice (acțiune simpaticolitică periferică). Această acțiune hipotensivă este cu atît mai evidentă, cu cît valorile tensionale sînt mai mari. Depășirea limitelor între care acțiunea antihipertensivă este dorită și necesară poate produce reducerea presiunii sanguine sub nivelul la care s-au adaptat organele vitale ale organismului, în primul rînd centrii nervoși cerebrali. Întrucît aceștia sînt primii afectați în cazul reducerii debitului sanguin sau al presiunii arteriale, manifestările care traduc suferința acestora — hipotensiunea, colapsul — constituie semne de alarmă care impun oprirea tratamentului.

Hipotensiunea, în special ortostatică, produsă prin eliberarea și, consecutiv, epuizarea noradrenalinei din centrii simpatici și terminațiile simpatice periferice, este uneori, atît de marcată, încît poate duce la colaps. Reducerea presiunii sanguine la valori cu circa 10—20 mm Hg superioare celor dorite impun sistarea tratamentului cu derivați din *Rauwolfia serpentina,* deoarece acțiunea acestora se prelungește cu încă 7—14 zile de la întreruperea administrării lor.

Tulburările neuropsihice sînt minore în cursul tratamentului cu rezerpină al hipertensiunii arteriale, dar relativ frecvente și de intensitate mare cînd se folosesc doze mari, ca în psihiatrie. *Tulburările psihice* întîlnite curent în cursul tratamentului sînt următoarele : stare de oboseală, somnolență, irascibilitate crescută, coșmaruri, tulburări de

Scanned with OKEN Scanner

comportament cu stări depresive, manifestări psihotice, care pot evolua pînă la tentative de sinucidere.

Printre *manifestările neurologice* întîlnite în timpul tratamentului cu rezerpină, şi numai în tratamentele de lungă durată, cu doze mari, se numără convulsiile epileptice şi tulburările de tip extrapiramidal, care amintesc boala Parkinson (hipokinezie, tremurături, contractură ceroasă).

Tulburările neuropsihice sînt consecinţa unor procese complexe neuroumorale, la care participă : eliberarea de 5-hidroxitriptamină, eliberarea catecolaminelor din diversele depozite din organe, cu epuizarea consecutivă a acestor depozite, în special din S.N.C., creşterea acetilcolinei cerebrale şi a activităţii adenozintrifosfatazice a creierului. Tot ca efect secundar nedorit, produs prin deprimarea S.N.C. (inhibarea centrului respirator), este interpretată reducerea frecvenţei şi amplitudinii mişcărilor respiratorii, cu scăderea consecutivă a minut-volumului. Acest efect apare însă după un tratament îndelungat cu doze mari, în cazul administrării parenterale şi mai ales la bolnavii la care există o insuficienţă ventilatorie latentă. Cazurile menţionate în literatură de exitus prin deprimare respiratorie centrală au fost excepţionale, apărute la începutul introducerii în terapeutică a dozelor mari de rezerpină (mai corect spus, la începutul reconsiderării acestei terapeutici folosite în medicina tradiţională indiană şi chineză, cu 2 000 de ani în urmă).

Tulburările endocrine sînt rare, dar posibile, trebuind corect interpretate în cazul apariţiei lor, chiar dacă nu impun întreruperea tratamentului sau reducerea dozelor.

Astfel, poate apărea *creştere în greutate* prin retenţie de apă (1—3 l), fără ca aceasta să devină evidentă clinic. Această retenţie hidrică este urmarea acţiunii stimulante a rezerpinei asupra hipotalamusului şi hipofizei posterioare, hipersecreţia de hormon antidiuretic producînd creşterea resorbţiei de apă la nivelul tubului contort distal şi al tubului colector (de altfel, acţiunea excitantă hipotalamo-hipofizară se manifestă şi asupra oxitocin-vasopresinei).

Scăderea libidoului şi a potenţei sexuale şi tendinţa la feminizare sînt expresia inhibării secreţiei de hormoni gonadotropi hipofizari, pe care o exercită toţi derivaţii din *Rauwolfia serpentina.*

Fără a exista manifestări clinice evidente, reducerea activităţii adenozintrifosfatazice din glandele suprarenale, ca şi creşterea concentraţiei sanguine a 17-hidroxicorticosteroizilor atestă faptul că şi glandele suprarenale sînt afectate în timpul tratamentului cu rezerpină.

De asemenea, au fost citate cazuri de *reducere a lactaţiei* şi chiar ablactare la femeile care, în timpul alăptatului, primeau doze mari de rezerpină. Şi în acest caz este vorba tot de acţiunea de inhibare a stimulării hipofizare a secreţiei lactate.

Tratament

Prevenirea şi tratamentul efectelor secundare nedorite ale alcaloizilor din *Rauwolfia serpentina* sînt mai mult de ordin informaţional, decît practic curativ. Astfel cunoaşterea accidentelor posibile în timpul

Scanned with OKEN Scanner

tratamentului cu preparate pe bază de rezerpină permite, cînd sînt sesizate, reducerea dozei sau, eventual, întreruperea administrării.

Congestia nazală, cînd este supărătoare, trebuie tratată cu substanţe de tip simpaticomimetic; cea mai indicată este nafazolina (Rinofug), cîteva picături, în fiecare nară, de 1—2 ori pe zi.

Manifestările digestive iritative vor fi evitate dacă preparatele se administrează după masă; diareea, dacă este supărătoare, poate fi oprită prin administrare de săruri insolubile de calciu.

Manifestările cardiovasculare impun o atenţie mai mare, în sensul cercetării, la intervale scurte (2—4 zile) a presiunii arteriale, pentru a reduce posologia şi a întrerupe tratamentul, cînd aceasta a ajuns la valori puţin superioare celor dorite şi apreciate ca eficace la fiecare bolnav. Prelungirea acţiunii un timp variabil după suprimarea administrării preparatelor de *Rauwolfia* impune controlul presiunii arteriale cu aceeaşi periodicitate ca şi în timpul tratamentului, încă 1—3 săptămîni după aceea, în vederea luării măsurilor necesare legate de scăderea în continuare a presiunii sanguine.

Tulburările produse de *hipotensiunea arterială* pot fi mult diminuate, prin evitarea trecerii bruşte de la clino- la ortostatism. Dacă s-a produs colapsul, acesta va trebui tratat cu substanţe vasopresoare (noradrenalină, hipertensină, angiotensină), în doze mai mari decît în alte situaţii, deoarece epuizarea rezervelor de catecolamine ale organismului, ca şi predominanţa parasimpatică solicită, pentru reechilibrare, o cantitate mai mare din aceste aminopresoare. Corticoizii sînt numai rareori necesari în aceste cazuri, redresarea tensională făcîndu-se destul de repede.

De asemenea, se va ţine seamă de faptul că efectul antihipertensiv al rezerpinei se sumează cu al altor hipotensoare cu care se asociază, putîndu-se constata şi efecte de potenţare a acestora. În aceste cazuri, posibilitatea apariţiei hipotensiunii ortostatice este mai mare decît atunci cînd se administrează separat.

Tulburările neuropsihice, dacă apar în timpul tratamentului cu doze mici, nu necesită întreruperea tratamentului. Dacă se consideră necesar, rezerpina poate fi înlocuită, pentru o perioadă de 1—2 săptămîni, cu un alt antihipertensiv, după care se poate relua fără nici un inconvenient.

Apariţia tulburărilor în cursul tratamentului cu doze mari necesită, de cele mai multe ori, suprimarea acestei medicaţii şi înlocuirea ei cu un alt tip de medicaţie tranchilizantă.

Manifestările psihice diminuează şi dispar, în general, complet în 1—3 luni de la întreruperea tratamentului. În schimb, tulburările neurologice de tip extrapiramidal pot persista mai mult timp şi chiar pot fi ireversibile. Întrucît nu există un tratament specific al acestor tulburări, ele vor fi tratate ca orice sindrom extrapiramidal. Dată fiind severitatea acestui efect secundar nedorit, se impune atenţie în depistarea lui chiar înainte de a fi sesizat de către bolnav. În acest sens, se vor căuta semnele obiective de afectare a sistemului extrapiramidal şi, la apariţia lor, este recomandabilă întreruperea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Aceleaşi accidente pot apărea şi la fătul a cărui mamă a primit acest tip de medicaţie în timpul sarcinii, în special în ultimele două luni de graviditate, datorită marii sale difuzibilităţi, atît în sîngele şi ţesuturile mamei, cît şi ale fătului. Este posibil să apară accidente şi la sugarul a cărui mamă a fost supusă unui tratament cu rezerpină, tot produs prin difuzibilitatea mare a substanţei.

De asemenea, se impune prudenţă în administrarea rezerpinei sau a oricărui derivat din *Rauwolfia serpentina,* la bolnavii cu boală ulceroasă, insuficienţă circulatorie cerebrală şi la bolnavii parkinsonieni sau epileptici.

HIDRAZINOFTALAZINELE
(Hipopresol, Apresol, Nepresol)

Datorită mecanismului lor de acţiune (inhibarea centrilor simpatici, acţiune adrenolitică şi periferică vasculară), hidrazinoftalazinele pot avea o serie de efecte secundare nedorite, dintre care unele reprezintă consecinţe ale acţiunii hipotensive şi, respectiv, ale predominanţei parasimpatice, iar altele sînt legate de acţiunea directă a acestui grup de substanţe asupra structurii ţesutului conjunctiv. Dacă, în general, accidentele produse de tulburarea echilibrului vegetativ simpatic-parasimpatic sînt rareori supărătoare şi totdeauna reversibile, cele produse prin afectarea ţesutului conjunctiv pot avea o gravitate mare, atît prin manifestările clinice cît, mai ales, prin ireversibilitatea leziunilor.

Cefaleea, ameţelile şi parestezиile în membre sînt constatate mai ales în cazul folosirii exclusive a hidrazinoftalazinelor şi, deci, a dozelor mari, în tratamentul hipertensiunii arteriale. Asocierea cu alte substanţe antihipertensive şi folosirea unor doze moderate de hidrazinoftalazine evită apariţia acestor neplăceri.

Întrucît, de cele mai multe ori, acestea apar cînd presiunea arterială marchează scăderi importante şi într-un timp scurt, interpretarea lor ca rezultat al hipotensiunii (absolută sau relativă), la care organismul — în special sistemul nervos central — nu s-a adaptat, pare verosimilă.

Hipotensiunea ortostatică, mult mai puţin marcată decît în cazul folosirii ganglioplegicelor, IMAO, guanetidina etc. este, totuşi, de luat în consideraţie, mai ales la bolnavii care prezintă valori tensionale mari şi în special la începutul tratamentului cu hidrazinoftalazine.

Mecanismul prin care se produce hipotensiunea posturală este acelaşi ca şi pentru celelalte substanţe hipotensive care au acest efect secundar nedorit: suprimarea controlului tonic simpatic asupra sistemului vascular periferic, cu diminuarea reacţiilor compensatorii şi, ca urmare, acumularea sîngelui în părţile declive şi reducerea debitului sanguin cerebral. Creşterea progresivă a dozelor de hidrazinoftalazine sau asocierea acestora cu alte substanţe hipotensoare constituie măsuri terapeutice capabile, în majoritatea cazurilor, să evite acest efect secundar nedorit. În plus, recomandarea evitării eforturilor fizice susţinute şi a schimbărilor bruşte de poziţie, în special trecerea de la clino- la ortostatism, sînt

Scanned with OKEN Scanner

suficiente pentru a face ca efectele nedorite cardiovasculare să fie reduse sau chiar evitate.

Palpitaţiile, durerile precordiale necaracteristice, **accesele de angor** pot fi întîlnite deseori în tratamentul cu hidrazinoftalazine timp îndelungat şi cu doze mari. Ele apar cu frecvenţă mai mare la bolnavii cu ateroscleroză coronariană, cu manifestări clinice sau ECG de insuficienţă coronariană acută sau cronică, la care acestea pot apărea pentru prima dată sau pot deveni mai frecvente, dacă preexistau.

Explicaţia apariţiei acestor efecte secundare nedorite constă în răspunsul inegal al diferitelor teritorii vasculare la vasodilataţia produsă prin mecanism central (deprimarea activităţii centrilor vegetativi bulbari şi hipotalamici) şi periferic (scăderea sensibilităţii fibrelor musculare netede ale vaselor la hipertensină). Astfel, sub influenţa hidrazinoftalazinelor, creşte afluxul de sînge în teritoriul splanhnic, renal şi cerebral, celelalte teritorii rămînînd, practic, neinfluenţate. În plus, creşterea minut-volumului cardiac şi a consumului de oxigen al fibrei miocardice creează condiţii hemodinamice, care pot accentua sau pot evidenţia o insuficienţă coronariană fără sau cu manifestări fruste.

Manifestările digestive, caracterizate prin *greţuri, vărsături, diaree, dureri sau colici abdominale,* pot apărea uneori, dar rareori sînt atît de importante încît să necesite întreruperea tratamentului.

Acestea se produc ca urmare a dezechilibrului vegetativ vagosimpatic, cu predominanţă parasimpatică, care se traduce prin hipersecreţie gastrică, deseori cu hiperaciditate şi creşterea tonusului şi a peristaltismului musculaturii netede intestinale. Uneori, cînd tonusul musculaturii intestinale este mult crescut, se poate instala constipaţia, căreia îi va urma diareea în cazul stimulării marcate a peristaltismului.

Au fost citate cazuri de accidente digestive grave — *hemoragii gastrointestinale* —, ca urmare a predominanţei sistemului parasimpatic în timpul tratamentului cu hidrazinoftalazine. În aceste cazuri, este, foarte probabil, vorba de o boală ulceroasă latentă, nediagnosticată, la care, fie factorul coincidenţă, fie creşterea relativă a tonusului vagal a contribuit la apariţia acestui accident.

Manifestările din partea ţesutului conjunctiv au fost descrise ca fiind frecvent întîlnite în perioada imediat următoare introducerii hidrazinoftalazinelor în tratamentul hipertensiunii arteriale ; ulterior, însă, ele au fost citate din ce în ce mai rar. Scăderea frecvenţei acestor tulburări este datorită cunoaşterii, atît a posologiei, cît şi a acestui tip de accident terapeutic — destul de rar întîlnit în practica curentă, în comparaţie cu numărul mare de tratamente administrate —, ca şi asocierile de substanţe antihipertensive care au dus la scăderea dozelor de hidrazinoftalazine.

Apariţia edemelor, a eritemului, a ascensiunii termice în timpul tratamentului cu hidrazinoftalazine a fost interpretată iniţial ca expresie a acţiunii toxice a substanţei asupra tubilor renali, asupra centrilor termoreglării sau ca manifestări de sensibilizare la acest tip de medicamente. Constatarea ulterioară a unor manifestări clinice de tip reumatismal şi a unor modificări biologice necaracteristice, dar constant în-

Scanned with OKEN Scanner

tîlnite (creşterea marcată a V.S.H. şi hipergammaglobulinemie, uneori cu prezenţa factorului LE, a factorilor autoimuni şi a celulelor LE) au dus la interpretarea acestui polimorfism simptomatic ca expresie a unei afecţiuni de colagen.

Prin cercetări sistematice s-a ajuns la concluzia că în urma tratamentului cu hidrazinoftalazine timp îndelungat şi în doze mari pot apărea o serie de manifestări clinice şi biologice, care, coroborate, amintesc una dintre bolile de colagen în care tulburarea principală este alterarea substanţei fundamentale (lupusul eritematos diseminat, periarterita nodoasă, artrita reumatoidă). Nu s-au descris niciodată manifestări produse prin alterări ale componentei fibrilare sau celulare a ţesutului conjunctiv. Astfel, s-au observat după tratament îndelungat cu hidrazinoftalazine, ascensiune termică (stare febrilă sau subfebrilă), mialgii, artralglii în general simetrice, interesînd articulaţiile interfalangiene, cu sau fără modificări inflamatorii articulare, eritem, hepatosplenomegalie, exsudat pleural. Cercetarea bolnavilor care prezentau toate aceste manifestări sau numai unele dintre ele, a evidenţiat hipergammaglobulinemie, creşterea V.S.H., reacţia Waaler-Rose pozitivă, fenomenul LE, iar la examenul histopatologic s-au decelat leziuni caracteristice cutaneomusculare de tip colagenoză. Întrucît aproximativ toate colagenozele prezintă manifestări cutanate, argumentul histopatologic are valoare diagnostică indiscutabilă, manifestările clinice fiind mai puţin importante şi avînd aceeaşi evoluţie, indiferent de entitatea clinică sub care se manifestă. În general, aceste manifestări apar în cazul utilizării de hidrazinoftalazine în doze mari şi timp îndelungat, de peste 3 luni. Cele mai multe din cazuri involuează însă după întreruperea tratamentului, în 4—8 săptămîni putînd retroceda complet. Rareori, evoluţia poate continua după întreruperea tratamentului, putînd prezenta unul sau altul dintre tablourile clinice de colagenoză.

Mecanismul intim al acestei acţiuni nu este complet elucidat Evidenţierea capacităţii de blocare a unor grupări reactive (grupurile tiol şi carbonilice), ale enzimelor de inhibare a coezimei A, a glutationului şi a proceselor de metilare a definit hidrazinoftalazinele ca antienzime, acţionînd, foarte probabil, ca agenţi chelatori importanţi. Intervenţia hidrazinoftalazinelor în metabolismul mucopolizaharidelor — elementele relativ stabile ale substanţei fundamentale — poate explica alterările în structura ţesutului conjunctiv constatate în urma tratamentului cu aceste substanţe. Acizii hialuronic şi condroitin-sulfuric, principalele mucopolizaharide ale substanţei fundamentale, au în structura lor acid glucuronic şi un aminoglucid : N-acetilglucozamina (acidul hialuronic) şi N-acetilgalactozamina (acidul condroitin-sulfuric).

Sub influenţa tratamentului cu hidrazinoftalazine, acetilarea aminoglucidelor este împiedicată, fapt ce are ca urmare perturbarea metabolismului ambilor acizi mucopolizaharidici, cu pierderea capacităţii lor funcţionale. Aceştia au rol în legarea apei, rol de lubrifiant şi de amortizare a şocului. Alterările metabolismului acidului hialuronic şi ale acidului condroitin-sulfuric duc la alterări funcţionale importante ale substanţei fundamentale, ale căror manifestări clinice sînt foarte variate şi

Scanned with OKEN Scanner

cu tablou biologic nespecific. Aspectele histopatologice evidenţiază modificări morfologice caracteristice, care apar ca urmare a perturbărilor biochimice de la nivelul mucopolizaharidelor.

Reversibilitatea tabloului clinic şi a modificărilor biochimice apărute în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale cu hidrazinoftalazine poate fi atribuită inhibării, de o manieră reversibilă, a perturbărilor produse de aceasta asupra metabolismului mucopolizaharidelor. Ireversibilitatea denotă o acţiune de intensitate şi durată mare, cu imposibilitatea de revenire la normal a secvenţelor metabolice dereglate. De remarcat faptul că şi alte substanţe sînt capabile, în anumite condiţii, să producă acelaşi tip de leziuni după uitlizarea lor terapeutică şi anume *colagenopatii postterapeutice*. Dintre acestea face parte cortizonul, care are acţiune inhibitorie asupra mastocitelor (celulele care secretă acid hialuronic). Această acţiune, asociată — după unii autori — cu scăderea activităţii enzimatice a hialuronidazei, poate explica apariţia modificărilor histopatologice, a tabloului clinic şi a modificărilor biologice de acelaşi tip, ca şi hidrazinoftalazinele.

Dacă manifestările clinice şi tabloul biologic sînt importante şi dacă după 2—3 săptămîni de la întreruperea administrării de hidrazinoftalazine nu au tendinţă de retrocedare, se poate încerca (după unii autori este chiar obligatorie) administrarea de ACTH, 50—100 mg/zi, timp de 2—3 săptămîni, cu rezultate bune. S-au citat cîteva cazuri de persistenţă a leziunilor timp de 5—10 ani.

Faţă de celelalte accidente produse de terapia cu hidrazinoftalazine, colagenopatiile hidrazinoftalazinice reprezintă astăzi cazuri excepţionale. Importanţa lor este mai mult teoretică, relevînd, pe de o parte, aspecte noi de patologie, iar pe de altă parte, rolul ţesutului conjunctiv în cadrul mecanismelor complexe de homeostazie a diferitelor constante ale organismului.

GUANETIDINA
(Ismelin, izobarin)

Cu toate că a început să fie utilizată relativ recent în tratamentul hipertensiunii arteriale, guanetidina este astăzi destul de mult folosită în practica curentă, imediat după rezerpină, avînd tendinţa de a se înscrie printre medicamentele antihipertensive curente.

Ceea ce îi limitează utilizarea, sînt efectele sale secundare nedorite, care fac, uneori, dificilă conducerea şi urmărirea tratamentului, mai ales în condiţii ambulatorii. Acestea sînt produse fie prin exagerarea efectului principal (hipotensiune ortostatică), fie prin perturbarea echilibrului vagosimpatic, cu predominanţa primului.

Hipotensiunea ortostatică reprezintă inconvenientul major al administrării guanetidinei în tratamentul hipertensiunii arteriale. Ea reprezintă exagerarea acţiunii antihipertensive a acestui valoros agent terapeutic. Pînă la un punct, diferenţa tensională în clinostatism şi în ortostatism constituie un criteriu obiectiv în conducerea tratamentului, pri-

Scanned with OKEN Scanner

vind posologia și eficacitatea acestei medicații. Cînd diferența aceasta tensională se mărește, cînd valorile presiunii sanguine în ortostatism sînt mult scăzute față de cele inițiale, se impune urmărirea atentă a bolnavului și mult discernămînt în recomandarea continuării tratamentului. Prin mecanismul său de acțiune — blocarea transmiterii simpatice — guanetidina realizează o neurosimpatectomie al cărei rezultat este scoaterea tonusului vascular de sub controlul sistemului vegetativ simpatic. Întrucît tonusul musculaturii netede a vaselor este sub influența sistemului simpatic, suprimarea acestui control va duce la scăderea tonusului și relaxarea peretelui vascular. Blocarea mecanismului de *feed-back*, prin suprimarea componentei eferente simpatice postganglionare, va avea ca urmare dispariția reflexelor compensatorii vasoconstrictoare. Din acest motiv, repartizarea sîngelui în diferite sectoare se va face nu în funcție de factorii hemodinamici, ci de cei fizici ; astfel sîngele, în virtutea gravitației, se va acumula în părțile declive. Dacă acest efect nu are corespondent clinic în condițiile decubitului, în ortostatism, ca și la orice schimbare bruscă a poziției, acumularea sîngelui în membrele inferioare și splanhne va realiza o scădere tensională importantă la membrele superioare (pe care o determinăm cu aparatul de tensiune) și o insuficiență circulatorie cerebrală hemodinamică, pe care o sesizează bolnavul.

La ridicarea bruscă din pat și uneori mult timp după aceea, bolnavii au senzația de amețeală, tendință de cădere, scotoame, cefalee, adinamie. Aceste tulburări se reduc pînă la dispariție în foarte scurt timp după revenirea la clinostatism și trecerea treptată la poziția ortostatică.

Indiferent însă dacă aceste tulburări, care țin de scăderea debitului circulator cerebral, apar cu intensitate mai mare sau mai mică, sau sînt chiar absente, diferența tensională între cele două poziții este totdeauna prezentă și ea are valoarea cea mai mare în conducerea tratamentului, fiind un test obiectiv.

În general, hipotensiunea ortostatică marcată și manifestările sale clinice apar la doze mari (care depășesc 60—80 mg/zi) și după 2—3 săptămîni de tratament. Dacă acestea sînt importante, se va reduce doza zilnică sau se va suprima administrarea de guanetidină, în funcție de caz.

Retenția hidrosalină întîlnită în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale cu guanetidină poate preta la interpretări eronate, cu atît mai mult, cu cît interesarea renală în hipertensiunea arterială este destul de frecventă.

Scăderea presiunii sanguine, atît a celei sistolice cît mai ales a celei diastolice, produce vasodilatație în majoritatea sectoarelor organismului, cu reducerea consecutivă a debitului sanguin funcțional. Astfel, scăderea presiunii în artera renală și glomerulară va avea ca urmare scăderea filtrării glomerulare, deci a cantității de urină primitivă. În condițiile integrității funcționale tubulare, scăderea filtratului glomerular va duce la retroresorbție tubulară de sodiu și, respectiv, de apă, mai mare decît în condiții normale.

Creșterea retroresorbției tubulare de sodiu și apă duce la creșterea volemiei, cu suprasolicitarea inutilă și periculoasă chiar a cordului ; în-

Scanned with OKEN Scanner

trucît sodiul şi apa părăsesc însă foarte repede şi destul de uşor sectorul vascular, acumularea lor în cel extravascular duce la formarea de edeme. În vederea depistării precoce a acestui efect secundar nedorit al guanetidinei, se recomandă cîntărirea bolnavului la 2—3 zile, cunoscut fiind faptul că reţinerea în organism a unei cantităţi de 4—5 litri de apă poate trece neobservată clinic. Apariţia retenţiei hidrosaline nu impune întreruperea tratamentului, ci asocierea unui diuretic. Cunoscînd mecanismul de producere a acestui efect secundar, asocierea cu un diuretic tiazidic apare, în acest caz, judicioasă, din două motive :

— suprimă un efect secundar nedorit al guanetidinei ;

— permite scăderea dozelor de guanetidină, atît prin efectul antihipertensiv propriu al derivaţilor tiazidici, cît, mai ales, de potenţare a acţiunii antihipertensive a acesteia.

Prevenirea retenţiei hidrosăline este mult mai indicată şi uşor de realizat, prin administrarea intermitentă a unui diuretic tiazidic în timpul tratamentului cu guanetidină. Astfel, se recomandă hidroclorotiazida în doze de 50—75 mg/zi, 2 zile pe săptămînă, cu rezultate foarte bune.

Congestia nazală, hipersecreţia, obstrucţia nazală, pot fi întîlnite relativ frecvent în timpul tratamentului cu guanetidină. Ele sînt comune substanţelor simpaticolitice, parasimpaticomimetice şi substanţelor care au ca nucleu de bază acidul lisergic (aici fiind vorba, în afara unui efect simpaticolitic, de unul specific asupra mucoasei nazale). Rareori supărătoare, aceste tulburări se pot evita prin administrarea locală a unei substanţe simpaticomimetice ; nafazolina (Rinofug) este cea mai bună, în comparaţie cu efedrina sau alte simpaticomimetice.

Această acţiune asupra mucoasei nazale exercitată de către substanţele care tulbură echilibrul neurovegetativ în favoarea sistemului parasimpatic pare a avea un mecanism mai complex decît predominanţa parasimpatică. În acest sens pledează faptul că substanţele care acţionează direct asupra sistemului parasimpatic nu au această acţiune. Vasodilataţia mucoasei nazale, hipersecreţia seroasă şi edemul mucoasei nazale nu pot fi interpretate numai ca expresie a predominanţei parasimpatice, aici intervenind, probabil, şi alte mecanisme, încă necunoscute.

Manifestările digestive pot apărea, uneori, în timpul administrării guanetidinei ; pe cînd cele salivare sînt cvazicaracteristice acestui tip de medicaţie, cele gastrointestinale sînt curent întîlnite în timpul tratamentului cu substanţe simpaticolitice sau parasimpaticomimetice.

Hipersecreţia salivară, durerile parotidiene şi hipertrofia glandei parotide, care apar la 2—3 săptămîni de tratament, au ca mecanism de producere stimularea glandelor salivare sublinguale, submaxilare şi parotide, produsă de către parasimpatic. Răspunsul exagerat al glandei parotide la această stimulare se poate traduce clinic, pe lîngă hipersecreţie, prin dureri spontane sau provocate la palparea glandei sau a orificiului canalului Stenon. Dacă această stimulare este precedată de iritaţie, inflamaţie sau de un obstacol mecanic al canalului Stenon, acumularea de secreţie salivară în glandă poate duce la imposibilitatea eliminării ei, la hipertrofia glandei.

Scanned with OKEN Scanner

Diareea este mai rar întîlnită în timpul tratamentului cu guanetidină decît după administrarea rezerpinei. Ea este de mică importanţă şi nu necesită un tratament special.

Tulburările urogenitale pot fi întîlnite în timpul tratamentelor îndelungate şi cu doze mari de guanetidină, însă cu o frecvenţă variată; mai frecvente sînt tulburările din partea aparatului genital, *tulburările de ejaculare* fiind pe prim plan. Acestea se traduc prin imposibilitatea de ejaculare, care se produce prin creşterea tonusului musculaturii sfincteriene a veziculelor seminale şi imposibilitatea eliminării lichidului spermatic în conductul uretral.

Unii bolnavi care sînt supuşi acestui tratament prezintă *disurie* manifestată fie prin trecerea unui timp de la senzaţia de micţiune pînă la apariţia jetului urinar, fie prin solicitarea masei musculare abdominale pentru evacuarea urinii. Ea se datoreşte dezechilibrului contractil între musculatura netedă a pereţilor vezicali şi sfincterul vezical, acesta fiind influenţat mai mult de predominanţa relativă vagală care apare în timpul tratamentului cu guanetidină. Învingerea rezistenţei sfincterului vezical, care se face cu greutate, generează aceste tulburări urinare.

În general, toate efectele secundare nedorite ale guanetidinei pot fi prevenite prin mijloace simple ca : evitarea trecerii bruşte de la clinola ortostatism, asocierea intermitentă a unui diuretic tiazidic, igiena cavităţii bucale, în vederea înlăturării posibilităţii de infectare a glandelor salivare.

Se impune mult discernămînt pentru stabilirea dozelor de întreţinere, în vederea evitării procesului de cumulare (datorită acţiunii prelungite şi eliminării lente a substanţei), ca şi pentru a preveni scăderile tensionale bruşte care, nedînd posibilitatea adaptării la noile condiţii hemodinamice, pot produce o serie de tulburări. Astfel, se va administra cu prudenţă la bolnavii în vîrstă cu manifestări accentuate de ateroscleroză, la care reducerea debitului coronarian sau cerebral poate provoca accidente importante. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că guanetidina, producînd simpatectomie chimică postganglionară, are acţiune de potenţare a tuturor substanţelor care acţionează direct asupra receptorilor adrenergici. În cazul utilizării uneia dintre aceste substanţe, dozele vor fi mai mici cu 1/4—1/2, în comparaţie cu cele necesare în afara tratamentului cu guanetidină.

DERIVAŢI DIHIDROGENAŢI AI ALCALOIZILOR DIN SECARA CORNUTĂ

HIDERGIN

Hidrogenarea alcaloizilor din secara cornută, în special a celor din grupul ergotoxinei (ergocristina, ergocriptina, ergocornina) a dus la obţinerea de preparate cu acţiune vasodilatatoare importantă, însă lipsite de efectele secundare nedorite ale acestora.

Părăsiţi un timp şi reluaţi în ultimii ani în tratamentul hipertensiunii arteriale, în special în formele cu manifestări cerebrale, aceşti

Scanned with OKEN Scanner

derivaţi s-au dovedit a avea acţiune vasodilatatoare importantă, fiind, în acelaşi timp, lipsiţi de efecte secundare toxice.

În timpul tratamentului cu aceşti derivaţi (Hidergin) au fost semnalate :

Congestie nazală, caracteristică tuturor derivaţilor care au ca nucleu de bază acidul lisergic.

Cefalee, care apare mai ales la începutul tratamentului şi diminuează treptat pînă la dispariţie ; se pare că este produsă prin scăderea rezistenţei vasculare în teritoriul cerebral, la bolnavii hipertensivi.

Greţuri şi vărsături (care apar cînd aceşti derivaţi sînt administraţi pe cale orală), produse prin iritaţia mucoasei gastrice. În plus, vărsăturile mai au şi o componentă centrală în producerea lor, ele apărînd şi în cursul tratamentului parenteral cu aceşti derivaţi.

Hipotermie (care nu este sesizată de bolnav şi nu are repercusiuni asupra acestuia), produsă tot prin mecanism central (scăderea activităţii centrilor care controlează termogeneza).

Hipotensiunea ortostatică, care constituie accentuarea acţiunii principale — antihipertensive — a derivaţilor dihidrogenaţi din secara cornută. Acţiunea simpaticolitică centrală şi adrenolitică a acestora, mai marcată la persoanele hipertensive, are ca efect reducerea presiunii arteriale, în special în sectorul cerebral (circulaţia renală şi cea hepatică sînt chiar scăzute în timpul tratamentului).

Exagerarea acţiunii simpaticolitice şi adrenolitice poate suprima controlul tonic vascular exercitat de sistemul simpatic ; aceasta, asociată cu interesarea inegală a diferitelor teritorii vasculare, poate duce la scăderea mai marcată a presiunii arteriale în ortostatism. Rareori, acest efect nedorit este supărător pentru bolnav, putînd fi uşor înlăturat prin evitarea mişcărilor bruşte şi trecerea progresivă de la clino- la ortostatism.

α-METILDOPA
(Aldomet, Dopegit)

Relativ recent introdusă în tratamentul hipertensiunii arteriale, α-metildopa are o serie de efecte secundare nedorite, care, chiar dacă nu sînt importante, impun cunoaşterea lor în vederea evitării şi a diminuării lor, în cazul în care acestea apar.

În general, afectele secundare nedorite sînt rezultanta acţiunii substanţei asupra metabolismului mediatorilor chimici ai sistemului simpatic şi al 5-hidroxitriptaminei. Acţiunea de inhibare nespecifică a decarboxilazei, pe care o exercită α-metildopa, se răsfrînge, în primul rînd, asupra sintezei a două tipuri de amine biogene : catecolaminele şi 5-hidroxitriptamina.

— *Asupra metabolismului catecolaminelor,* acţiunea de inhibare a dopadecarboxilazei, enzimă care catalizează transformarea DOPA (dioxifenilalanina) în dopamină, va avea ca urmare reducerea sintezei de adrenalină şi noradrenalină. Întrucît dopamina este precursorul imediat al

Scanned with OKEN Scanner

noradrenalinei, blocarea sintezei acesteia într-un stadiu inițial se va traduce prin diminuarea depozitelor de noradrenalină, atît în creier, cît și în periferie.

Sub influența α-metildopa, care este un *fals precursor* (în loc de DOPA), se realizează un *fals mediator chimic* : α-metilnoradrenalină (în loc de noradrenalină), a cărei acțiune vasoconstrictoare și hipertensivă este mult mai scăzută decît a noradrenalinei.

Intervenția într-un anumit metabolism prin oferirea unui fals material de sinteză a unei anumite structuri este folosită în terapeutică în multe alte situații. Acțiunea antimicrobiană a sulfamidelor se bazează pe asemănarea structurală a acestora cu PABA, metabolit necesar activității bacteriene — căruia i se substituie — și duce, prin dereglarea metabolismului, la imposibilitatea multiplicării și moartea celulelor bacteriene

De asemenea, 6-mercaptopurina (Purinethol), substituindu-se purinei în sinteza acizilor nucleici, reduce foarte mult această sinteză, care este mult crescută în leucoza acută. Rezultatul va fi scăderea numărului de elemente patologice și readucerea spre normal a procesului de maturație a celulelor seriei albe.

Scăderea concentrației tisulare și sanguine a mediatorilor chimici simpatici va fi urmată de scăderea corespunzătoare a tonusului vascular, musculatura netedă a vaselor fiind sub control simpatic. Traducerea pe plan clinic a acestei perturbări metabolice o constituie vasodilatația și scăderea presiunii arteriale. Pentru această acțiune, α-metildopa a fost introdusă în tratamentul hipertensiunii arteriale, unde s-a dovedit utilă în anumite forme clinice. Din punctul de vedere al acțiunii antihipertensive, α-metildopa se situează după guanetidină și ganglioplegice, dar înaintea rezerpinei.

— *Asupra metabolismului 5-hidroxitriptaminei,* acțiunea de inhibare a decarboxilazei se traduce prin diminuarea și chiar blocarea acestei sinteze, 5-hidroxitriptofanul neputînd fi transformat în 5-hidroxitriptamină (serotonina).

Principalele efecte secundare nedorite ale α-metildopei se produc ca urmare a dezechilibrului vagosimpatic (prin predominanță parasimpatică) și a scăderii funcțiilor fiziologice ale 5-hidroxitriptaminei (acțiunea asupra S.N.C., presiunii sanguine, motilității digestive și asupra aparatului renal).

Manifestările neuropsihice apar relativ frecvent în cursul tratamentului cu α-metildopa și mai ales la începutul acestuia. Pe măsura continuării administrării substanței, acestea diminuează și apoi dispar.

Somnolența, care apare la majoritatea bolnavilor, nu este supărătoare, ci, dimpotrivă, permite reducerea dozelor de sedative, aspect de care trebuie ținut seamă și valorificat — cel puțin — în primele 7—10 zile de tratament. Rareori se poate accentua sau poate fi însoțită de *manifestări psihice de tip depresiv* (tendință la izolare, stări de tristețe nemotivată, plîns nemotivat).

Mecanismul de producere a acestor manifestări este legat de rolul tonic al 5-hidroxitriptaminei asupra S.N.C., rol care, în condițiile reducerii depozitelor acestei amine biogene, nu-l mai poate exercita.

Scanned with OKEN Scanner

Cefaleea, deseori întîlnită în cursul tratamentului, este mai mult rezultatul modificărilor tensionale cerebrale decît al perturbărilor metabolismului 5-hidroxitriptaminei.

Manifestările digestive, caracterizate prin *scăderea apetitului, greţuri, uscăciunea gurii, vărsături,* pot fi frecvent întîlnite, însă rareori sînt supărătoare şi numai excepţional impun întreruperea tratamentului. În general, sînt bine suportate de bolnavi şi scad în intensitate treptat, chiar sub tratament.

Apariţia acestor efecte secundare nedorite se datoreşte unui complex de factori : predominanţa parasimpaticului, acţiunea iritantă digestivă a α-metildopei şi a 5-hidroxitriptofanului (care nu mai este decarboxilat), lipsa sau scăderea rolului fiziologic asupra funcţiilor secretorii şi motorii digestive exercitate de 5-hidroxitriptamină.

Hipotensiunea ortostatică, mult mai puţin importantă decît cea produsă de ganglioplegice sau guanetidină, este aproximativ asemănătoare, din acest punct de vedere, cu cea produsă de rezerpină.

De altfel, în toate aceste cazuri este vorba de un mecanism comun în producerea hipotensiunii ortostatice, şi anume : blocarea reacţiilor compensatorii vasoconstrictoare şi hipertensoare, care se produc în urma vasodilataţiei sau scăderilor tensionale importante. În funcţie de locul unde acţionează aceste substanţe antihipertensive (ganglioplegicele asupra ganglionilor vegetativi ; guanetidina, asupra fibrelor post-ganglionare simpatice ; rezerpina şi α-metildopa, asupra centrilor nervoşi şi terminaţiilor nervoase, ale căror depozite de noradrenalină le reduce), cît şi de intensitatea acestei acţiuni, hipotensiunea ortostatică va constitui un efect secundar de minoră importanţă (rezerpină, α-metildopa) sau, din contră, va fi un accident de temut (ganglioplegice, guanetidină).

În cazul α-metildopei, hipotensiunea ortostatică este uşor de prevenit, prin evitarea trecerii bruşte de la poziţia de decubit la ortostatism, cît şi a mişcărilor bruşte şi a eforturilor fizice susţinute.

Retenţia hidrosalină apare relativ frecvent în cursul tratamentului hipertensiunii arteriale cu α-metildopa, în general după 2—3 săptămîni de tratament. Este posibil ca retenţia hidrosalină să apară chiar înainte de acest interval de timp, la 2—3 zile, a bolnavului, pentru a sesiza, de la început, creşterea în greutate care precede apariţia semnelor clinice. Faptul că retenţia hidrosalină, o dată apărută, poate persista tot timpul tratamentului, ridică problema reducerii dozelor sau chiar suprimarea administrării de α-metildopa. În majoritatea cazurilor însă, asocierea hidroclorotiazidei, prin efectul diuretic, anihilează, în parte, acest efect secundar nedorit al tratamentului cu α-metildopa.

Mecanismul prin care se produce retenţia hidrosalină nu este încă elucidat. Constatarea unor cantităţi reduse de sodiu şi clor în urina bolnavilor cărora li se administrează α-metildopa sugerează că edemele se produc prin retroresorbţie tubulară crescută de sodiu. Faptul că hidroclorotiazida produce creşterea eliminării urinare de sodiu şi clor ar pleda în favoarea acestui mecanism. În explicarea acestei acţiuni, scăderea presiunii în arterele renale, cu consecinţa sa — scăderea filtrării glomerulare — nu pare verosimilă, deoarece cercetări experimentale şi clinice

Scanned with OKEN Scanner

nu au arătat modificări semnificative ale debitului sanguin renal. Este posibil ca α-metildopa să exercite o acțiune inhibitoare asupra enzimelor responsabile de schimburile ionice de la nivelul tubilor renali, între care decarboxilaza ar putea avea un rol important.

Asocierea de diuretice tiazidice, cea mai indicată fiind hidroclorotiazida în doză de 25—75 mg pe zi, administrată timp de 3 zile pe săptămînă, contribuie la diminuarea efectului de reținere a apei exercitat de către α-metildopa. În plus, efectul de potențare a acțiunii antihipertensive a α-metildopei de către hidroclorotiazidă este bine venit în tratamentul acestei boli. Sînt situații în care asocierea diureticului nu anihilează acest efect secundar nedorit al α-metildopei ; în aceste cazuri, întreruperea tratamentului este obligatorie, urmînd înlocuirea sa cu altă medicație antihipertensivă.

Tulburările urogenitale sînt rar întîlnite, mult mai rar decît în cazul folosirii ganglioplegicelor, guanetidinei sau rezerpinei. Apare rar *disurie* ; mai frecvent s-au citat în literatură *tulburări de ejaculare,* care pot evolua, în cazul tratamentului de lungă durată, pînă la *impotență sexuală.* După întreruperea tratamentului, la 2—3 săptămîni, aceste tulburări dispar complet.

Mecanismul de producere a tulburărilor urogenitale este vegetativ (predominanța parasimpaticului), același ca și pentru guanetidină.

ALCALOIZI DIN VERATRUM
(Protoveratrine)

Mult utilizați în tratamentul hipertensiunii arteriale înainte, au fost repede abandonați, din cauza efectelor secundare importante ; în ultimul timp au fost însă reconsiderați și, în prezent, există tendința de a fi reintroduși în terapeutică, ținînd însă seama de efectele lor secundare nedorite.

Scăderea valorilor tensionale, interesînd atît tensiunea sistolică, cît, mai ales, pe cea diastolică, scăderea rezistenței periferice, creșterea debitului sanguin renal și în sistemul port, precum și creșterea debitului sanguin periferic sînt acțiuni care recomandă reconsiderarea derivaților din *Veratrum.* Stabilirea dozelor în funcție de reactivitatea individuală și cunoașterea efectelor secundare nedorite ale acestor derivați, poate contribui la aceasta.

În general, efectele secundare nedorite ale alcaloizilor din *Veratrum* sînt datorite fie acțiunii iritante a acestora asupra tubului digestiv, fie exagerării acțiunii lor principale.

Tulburările digestive sînt cele mai frecvente și primele care apar, în majoritatea cazurilor obligă la întreruperea tratamentului. Ele survin în special cînd aceste substanțe se administrează pe cale orală și, mult mai rar, cînd se administrează parenteral.

Gustul neplăcut, hipersalivația, grețurile și vărsăturile sînt produse, în majoritatea cazurilor, prin acțiunea iritantă a alcaloizilor sau extractelor de *Veratrum* direct asupra mucoasei bucale, linguale și gastrice ;

Scanned with OKEN Scanner

dacă iritaţia gastrică este puternică, apar vărsături, care, în general, sînt apoase. Totuşi, apariţia vărsăturilor şi după tratamentul parenteral denotă şi un alt mecanism de producere a acestora. Cercetările experimentale au demonstrat că aceste substanţe au acţiune stimulantă asupra receptorilor din ganglionul nodos al vagului şi asupra zonei emetice chemoreceptoare cu rol de releu din bulb. Aşadar, vărsăturile care apar în timpul tratamentului cu alcaloizi din *Veratrum* au un mecanism de producere complex: central şi periferic, iritaţia gastrică fiind factorul principal.

Deseori poate apărea *sughiţ* în timpul tratamentului, care poate fi uneori persistent, dar nu supărător. Este probabil produs tot printr-un mecanism iritativ (diafragmatic, nervos — nervul frenic).

Senzaţia de arsuri retrosternale, uneori cu *opresiune, dureri* şi *arsuri epigastrice* poate preta la interpretări eronate şi considerate ca manifestări de insuficienţă coronariană. În aceste cazuri, este vorba de acţiunea iritantă a acestor substanţe asupra esofagului, acţiune care persistă mult timp după trecerea substanţei prin acest segment.

Paresteziile bucale, peribucale, linguale, cele *de la nivelul degetelor, senzaţia de căldură* în extremitatea cefalică şi în umeri, care apar la scurt timp după administrarea substanţei (în special parenteral), sînt considerate ca manifestări alergice de mică importanţă, care nu necesită măsuri deosebite terapeutice. Rareori ele sînt persistente şi prezente tot timpul tratamentului.

Tulburările cardiovasculare, în general puţin supărătoare, uneori pot fi accentuate, necesitînd, pe lîngă întreruperea tratamentului cu aceşti derivaţi, medicaţie specială. Ele reprezintă accentuarea acţiunii principale vasodilatatoare, hipotensoare şi bradicardizante. Acţiunea asupra aparatului cardiovascular, pentru care sînt folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale, se exercită prin mecanism reflex vegetativ. Căile aferente şi eferente ale acestui reflex sînt constituite de nervul vag. Accentuarea şi permanentizarea reflexului Bezold-Jarisch, reflex hipotensor şi bradicardizant, care se produce în cazul distensiei şi al creşterii presiunii în ventriculul stîng, în arterele coronare, pulmonare şi la nivelul sinusului carotidian are ca urmare scăderea presiuni sanguine şi a frecvenţei cardiace. Acţiunea acestor derivaţi este cu atît mai marcată, cu cît presiunea în aceste sectoare este mai crescută.

Scăderea accentuată a tensiunii arteriale, chiar pînă la valori inferioare celor normale, poate fi întîlnită în tratamentele de lungă durată şi cu doze mari de alcaloizi din *Veratrum* ale hipertensiunii arteriale. Ea se datoreşte unei vasodilataţii periferice excesive şi nu scăderii debitului cardiac (aşa cum a fost considerată mult timp). Întrucît administrarea de atropină diminuează, dar nu suprimă, efectul hipotensor, al derivaţilor din *Veratrum,* mecanismul vagal nu este suficient în explicarea acţiunii vasodilatatoare şi hipotensoare a acestor derivaţi. În acest caz, intervin şi alte mecanisme, foarte probabil centrale — scăderea activităţii centrilor vegetativi simpatici —, care au drept consecinţă scăderea tonusului simpatic şi, deci, diminuarea controlului tonic vascular exercitat de acesta.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul acţiunii cardiovasculare a alcaloizilor din *Veratrum* pare să se asemene, în parte, cu cel al alcaloizilor din *Rauwolfia serpentina,* în special în ceea ce priveşte acţiunea centrală a acestora.

Bradicardia este curent întîlnită în cursul tratamentului cu veratrine. Ea constituie, pînă la un punct, un test al eficacităţii tratamentului, menţinerea unei frecvenţe de 60—70 de contracţii pe minut evidenţiind un efect favorabil al acestora. Reducerea frecvenţei cardiace sub 60 de contracţii pe minut poate deveni supărătoare sau poate constitui sursă de accidente importante. Dacă această acţiune se accentuează, poate duce la instalarea unui *bloc atrioventricular.* De asemenea, pot apărea *extrasistole ventriculare,* expresie a creşterii excitabilităţii ventriculare în urma diminuării sau suprimării controlului exercitat de centrii superiori : atrioventricular şi sinoatrial. Uneori aceste extrasistole au tendinţa la sistematizare, putînd fi bigeminate.

Mecanismul de producere a bradicardiei şi tulburărilor de ritm este legat de acţiunea bradicardizantă a vagului, a cărui acţiune este stimulată de alcaloizii veratrinici. Acţiunea dromotrop- şi cronotrop-negativă, exercitată de aceşti derivaţi, poate explica aceste tulburări, În plus, ar putea fi incriminată în explicarea acestei acţiuni şi întîrzierea procesului de repolarizare celulară pe care o produce veratrina. Este posibil ca substanţa să deprime o serie de mecanisme biochimice care asigură menţinerea şi refacerea potenţialului fizologic de membrană ; astfel ar fi îngreuiată reintrarea ionilor de potasiu în celulă.

Tulburările respiratorii, se manifestă, la dozele obişnuite, prin scăderea frecvenţei mişcărilor respiratorii (13—15 respiraţii/min.). Această *bradipnee* nu este supărătoare în general, însă cînd se accentuează şi cînd apare la bolnavi cu bronhopneumopatii cronice poate duce la instalarea unei insuficienţe ventilatorii. Mecanismul acestei bradipnei este complex, la el participînd : excitarea receptorilor vagali de tensiune din plămîni şi bronhiolospasmul însoţit deseori de paralizia mişcărilor cililor vibratili de la nivelul tractului respirator. Ultimele două acţiuni sînt prezente şi în cazul administrării morfinei, datorită acţiunii histaminoliberatoare a acesteia. Este posibil ca şi alcaloizii din *Veratrum* să aibă proprietatea de a elibera histamină, ale cărei efecte asupra aparatului respirator să se sumeze cu bradipneea proprie şi să producă aceste tulburări.

Tulburările de vedere citate în timpul tratamentului cu veratrină sînt puţin importante şi nu necesită nici o precauţie. Se pare că este vorba de tulburări de acomodare care apar ca urmare a creşterii tonusului musculaturii sfincteriene pupilare, care se află sub control vagal.

Tratament

Tratamentul efectelor secundare nedorite produse de alcaloizii din *Veratrum* se adresează tulburărilor digestive şi cardiovasculare, cînd acestea sînt importante.

Tulburările digestive pot fi diminuate mult, dacă substanţa se administrează parenteral. Întrucît acest lucru este greu de realizat în condiţiile unui tratament de lungă durată — aşa cum este cel al hiperten-

Scanned with OKEN Scanner

siunii arteriale — se va recurge la anestezice ale mucoasei digestive, antiacide, mucilagii etc.

În acest sens se recomandă administrarea substanței după masă, cu lapte sau cu o porțiune calmantă gastrică *Rp.:* apă de mentă, de melisă, cloroformată = aa 30 ml ; procaină clorhidrică 1 g ; sirop de beladonă *ad* 150 ml). De asemenea, se recomandă utilizarea mucilagiilor de orez, preparate în casă sau industrial (Coreine etc.), sau a antiacidelor, preferabil asociate, de tipul Ulcerotratului.

În cazul în care *vărsăturile* nu cedează după acest tratament sau dacă apar după administrări parenterale, se recomandă sedative cu acțiune specifică asupra centrului vomei, de tipul proclorperazinei (Emetiral, Stemetil). În ultimul timp, se folosește tot mai mult ca antivomitiv, indiferent de mecanismul de producere a vărsăturilor, o substanță chimică sintetică — Primperan —, a cărei acțiune pare superioară Emetiralului (a se vedea subcapitolul „Tonicardiace").

Manifestările cardiovasculare sînt destul de ușor de combătut în cazul în care au apărut, deoarece răspund prompt la tratamentul adecvat.

Astfel, *scăderea tensională* sub valorile dorite și apreciate ca utile poate fi tratată cu amine simpaticomimetrice de tipul efedrinei și fenilefrinei (Neosimpatol, Neosinefrină), în doze medii, administrate timp de 3—5 zile, după care se poate relua tratamentul cu veratrină. Rațiunea administrării aminelor simpaticomimetice este aceea că, după tratamentul cu veratrină, arteriolele rămîn sensibile și reacționează la influențele vasoconstrictoare.

Bradicardia și tulburările de ritm sînt influențate de atropină ; de aceea se recomandă doze mici și repetate de atropină timp de cîteva zile (1—2 zile, în cazul administrării parenterale a 0,5 mg la interval de 12 ore ; 3—5 zile, în cazul administrării orale de extract de beladonă).

Trebuie reținut faptul că importanța bradicardiei și frecvența aritmiilor produse în timpul tratamentului cu veratrină sînt mult mai mari în cazul în care bolnavul primește și un preparat digitalic. În această situație, este vorba de sumația acțiunii cronotrope și dromotrope negative a acestor două substanțe ; de aceea se va evita asocierea lor la același bolnav.

GANGLIOPLEGICE

Mult utilizate inițial, datorită accidentelor pe care le pot produce, folosirea lor s-a restrîns foarte mult, în special în cazurile de hipertensiune arterială rebelă la tratamentul obișnuit sau cînd sînt iminente o serie de complicații ale bolii.

Printre cele mai importante efecte secundare nedorite sînt semnalate : tulburările de vedere, digestive, cardiovasculare și urinare.

Efectele oculare constau în *fotofobie și tulburări de vedere*, cu pierderea vederii de aproape, produse prin midriază prelungită, cu imposibilitatea acomodării la lumină și distanță. Aceasta se datorește inhibării transmiterii influxului nervos prin ganglionii ciliari, cicloplegie.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările digestive pot fi de mică importanţă sau foarte supărătoare, uneori necesitînd un tratament specific. Astfel se pot produce: *anorexie, gust amar, diminuarea secreţiei salivare (cu senzaţia de sete), scăderea sensibilităţii gustative — pînă la pierderea gustului —, greţuri, dureri abdominale, întîrzierea tranzitului intestinal,* care poate evolua pînă la *ileus paralitic.*

Aceste manifestări clince pot apărea la intervalul varabil de la începerea tratamentului cu ganglioplegice (de la 2 pînă la 7—10 zile), accentuîndu-se în general progresiv.

Mecanismul prin care se produc manifestările digestive este legat de capacitatea substanţelor ganglioplegice de a bloca transmiterea influxului nervos la nivelul sinapsei ganglionare vegetative, atît simpatice, cît şi parasimpatice.

Întrucît acţiunea acestor substanţe se exercită predominant asupra ganglionilor în hiperactivitate, este uşor de înţeles de ce tubul digestiv, a cărui activitate motorie şi secretorie se află sub control parasimpatic, va fi afectat într-o mare măsură în urma acestei medicaţii, toate tulburările digestive fiind de tip parasimpaticolitic.

Efectele secundare nedorite din partea aparatului digestiv, care apar în urma tratamentului ganglioplegic, se datoresc acţiunii inhibitorii asupra secreţiilor exocrine (salivară, gastrică, intestinală) şi asupra tonusului şi peristaltismului musculaturii netede, în special intestinale. Dacă reducerea secreţiilor nu este foarte supărătoare, în schimb paralizia musculaturii intestinale poate produce constipaţie de durată lungă, putînd evolua pînă la ileus paralitic.

Efectele cardiovasculare constituie, în anumite limite, acţiunea principală a substanţelor ganglioplegice, pentru care au fost şi mai sînt încă utilizate în terapeutica hipertensiunii arteriale. Cînd aceste limite sînt depăşite, acţiunea principală, se transformă în efect secundar nedorit, care îi limitează valoarea terapeutică. Printre cele mai frecvente tulburări cardiovasculare se numără *hipotensiunea ortostatică* şi *modificări ale frecvenţei cardiace* (în funcţie de tonusul vegetativ: *tahicardie* la bolnavii cu vagotonie; *bradicardie,* la cei cu simpaticotonie). Hipotensiunea este moderată în clinostatism, dar se accentuează în ortostatism, putînd fi generatoare de colaps.

Mecanismul de producere a efectelor cardiovasculare este în legătură cu proprietatea ganglioplegicelor de a bloca transmiterea influxului nervos la nivelul sinapsei ganglionilor simpatici, ca şi la sinapsele fibrelor vegetative eferente cu glanda medulosuprarenală. Această glandă are origine embriologică comună cu a ganglionilor vegetativi, iar anatomic reprezintă o formaţiune ganglionară vegetativă, fără fibră postganglionară.

Întrucît aparatul cardiovascular se află sub control simpatic, blocarea ganglionilor simpatici va avea ca efect:

a) pierderea controlului asupra tonusului musculaturii netede a vaselor;

b) blocarea reacţiilor compensatorii vasoconstrictoare.

Scanned with OKEN Scanner

În urma acestei blocări, se produce acumularea sîngelui în părţile declive, în virtutea gravitaţiei, care, în clinostatism, nu este supărătoare, dar care, în ortostatism, poate produce insuficienţă de irigare a centrilor cerebrali, cu colaps.

Manifestările urinare. Scăderea presiunii arteriale poate reduce debitul sanguin în diferite teritorii, dintre care cel mai sensibil este cel renal, la care scăderea presiunii în artera renală sub 60—80 mm Hg poate duce la instalarea *insuficienţei renale acute.* De asemenea, se poate produce *retenţie de urină* prin acelaşi mecanism de suprimare a controlului tonic parasimpatic asupra musculaturii netede vezicale.

În cazul în care se indică tratamentul ganglioplegic, este recomandabil ca medicul să se informeze asupra eventualelor tratamente ale bolnavului respectiv. Deoarece este blocată transmiterea influxului nervos din ganglionii vegetativi, substanţele care acţionează periferic faţă de sinapsa ganglionară (fibra postganglionară, structuri efectorii, celula) vor produce, în lipsa reacţiilor compensatorii, răspunsuri cu intensitate şi durată mult mai mari decît în afara tratamentului ganglioplegic. În acest sens, se vor reduce dozele de insulină la bolnavii diabetici care primesc medicaţie ganglioplegică, cele de histamină şi acetilcolină, adrenalină sau noradrenalină.

TONICARDIACE

Tonicardiacele, datorită mecanismului lor de acţiune — creşterea forţei de contracţie a fibrei miocardice şi refacerea metabolismului miocardic alterat — constituie medicaţia de bază în tratamentul insuficienţei cardiace. Cu toate progresele deosebite realizate în chimia de sinteză în materie de insuficienţă cardiacă, medicaţia a rămas, în linii mari, aproape aceeaşi cu cea din urmă cu 50—100 de ani. Micile modificări realizate — obţinerea de lanatozid C administrabil pe cale injectabilă şi a digoxinei (cu acţiune predominantă asupra frecvenţei cardiace) — nu au schimbat fondul problemei.

În aceste condiţii, însuşirea temeinică a mecanismului de acţiune, a indicaţiilor, contraindicaţiilor şi efectelor secundare nedorite ale medicaţiei tonicardiace se impune. Cunoaşterea efectelor secundare nedorite permite, în mare parte din cazuri, evitarea lor şi valorificarea deplină a acţiunilor lor principale. Întreruperea tratamentului tonicardiac din cauza efectelor secundare nedorite ale medicamentului folosit înseamnă renunţarea la componenta principală a trepiedului terapeutic (repaus, regim, medicaţie), cel puţin pentru un timp.

Medicaţia tonicardiacă produce o serie de efecte secundare nedorite, dintre care unele reprezintă exagerarea acţiunilor dorite (în special cele care privesc funcţia de excitabilitate şi de conducere) şi altele fără legătură cu acestea. Merită reţinut faptul că numai primele constituie semne de supradozare, pe cînd secundele reprezintă efecte secundare nedorite, care pot apărea înaintea manifestărilor toxice propriu-zise. De altfel, în vorbirea curentă, expresia „supradozare digitalică" sau „intoxi-

Scanned with OKEN Scanner

cație digitalică" se referă numai la manifestările cardiovasculare care apar, într-adevăr, în urma tratamentului cu doze mari sau timp îndelungat cu digitalice. În acest caz intervine și factorul individual, care are importanță deosebită în materie de medicație tonicardiacă. Restul manifestărilor care apar în cursul tratamentului cu glicozizi tonicardiaci sînt efecte secundare nedorite, care pot apărea indiferent de dozele folosite. Așa, de exemplu, manifestările alergice, cele iritative digestive (în special grețurile și vărsăturile), tulburările neuropsihice pot apărea precoce, cînd încă acțiunile cardiovasculare principale nu s-au instalat.

Interpretarea grețurilor și vărsăturilor, ca și a tuturor celorlalte efecte secundare extracardiace de altfel, drept expresie a supradozării digitalice poate conduce la diminuarea dozelor sau chiar la suprimarea tratamentului tonicardiac; aceasta poate avea urmări nefaste pentru bolnav, lipsindu-l, în mod nejustificat, de dozele necesare sau chiar de tonicardiacul absolut indispensabil.

În practică, efectele secundare nedorite ale medicației tonicardiace sînt mai frecvente după administrarea glicozizilor digitalici decît după strofantină. Explicația ar consta în utilizarea pe scară largă a preparatelor digitalice, în comparație cu strofantina. Pe cînd tratamentul cu strofantină se efectuează în formele acute ale insuficienței cardiace, de regulă în spital și pentru scurt timp, tratamentul cu preparate de digitală se administrează timp îndelungat.

Administrarea comodă, pe cale orală, lipsa controlului periodic medical, variabilitatea concentrațiilor în principii active ale diferitelor preparate sînt factori care contribuie la creșterea frecvenței accidentelor terapeutice produse de digitală.

În acest sens, este recomandabil să se atragă atenția bolnavilor asupra modului de păstrare a preparatelor pe bază de digitală. Tabletele de pulbere de foi de digitală ținute la aer, la lumină, la umezeală își reduc activitatea tonicardiacă (prin activarea proceselor de hidroliză), dar își mențin nemodificate efectele secundare nedorite. În cazul în care se folosește soluția de digitoxină (Digitalină), aceasta avînd ca solvent un amestec de apă-alcool-glicerină, lipsa de etanșeitate a dopului duce la evaporarea apei și a alcoolului; se realizează, astfel, o concentrare mare a glicozidului la fundul flaconului, cu posibilitatea apariției efectelor toxice la doze aparent inofensive (la același număr de picături, ca și înainte, cînd 5 picături conțineau 0,1 mg digitoxină). În plus, mai intervine și inegalitatea calibrului pipetelor cu care se administrează soluția de digitoxină (și care se află, de regulă, ambalată alături de flaconul respectiv în cutia de carton). Ceea ce s-a obținut prin folosirea solventului mixt al digitoxinei — dozarea strictă : 0,1 mg principiu activ conținut în 5 picături — se pierde prin calibrarea inegală a pipetelor. Or, calibrul mai mare al pipetei poate explica unele manifestări de supradozare, ce apar la bolnavii care respectă întocmai prescripțiile medicale în ceea ce privește modul de administrare a digitoxinei.

Efectele secundare nedorite ale medicației tonicardiace sînt de ordin iritativ (digestiv, în cazul administrării orale, și locale, în cazul administrării parenterale), cardiovascular, neurologic, vizual și alergic.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările digestive sînt frecvent întîlnite în cursul tratamentului tonicardiac, putînd apărea fie din primele zile ale administrării, fie mai tîrziu ; acestea nu constituie însă semne obligatorii de supradozare digitalică, după cum nici absența lor nu exclude intoxicația cu glicozizi tonicardiaci.

Pot apărea : anorexie, grețuri, vărsături, dureri sau colici abdominale, diaree.

Anorexia constituie, în general, prima manifestare digestivă care apare ca efect secundar nedorit la foarte scurt timp de la începerea tratamentului tonicardiac. Ea este întîlnită, în general, în cazul utilizării preparatelor de digitală și aproape exclusiv cînd acestea se administrează pe cale orală. Caracteristică pentru digitalice este anorexia completă, de la început bolnavii refuzînd orice fel de mîncare. Indiferent de momentul apariției anorexiei în raport cu data începerii tratamentului, aceasta precedă cu 1—3 zile apariția grețurilor și a vărsăturilor. O dată apărută, anorexia persistă în general toată durata tratamentului și dispare la cîteva zile după întreruperea administrării digitalei.

Grețurile apar imediat după instalarea anorexiei și sînt atît de caracteristice, încît nu numai că nu trebuie nesocotite, ci se va interoga asupra prezenței lor toți bolnavii cărora li s-a instituit tratamentul oral cu tonicardiace. Deseori ele sînt însoțite de *hipersecreție salivară*, uneori hipersalivația fiind foarte supărătoare pentru bolnav.

Vărsăturile sînt, de cele mai multe ori, dar nu obligatoriu, precedate timp de cîteva zile de reducerea apetitului și de grețuri. Uneori grețurile și vărsăturile pot apărea brusc și dispar tot așa de brusc cum s-au instalat. De cele mai multe ori, ele se instalează însă progresiv și durează mult timp, persistînd cîteva zile chiar după suprimarea tratamentului.

Deseori, o dată cu restabilirea activității cardiace normale și paralel cu aceasta, anorexia, grețurile și vărsăturile diminuează pînă la dispariție, chiar în condițiile în care bolnavul primește tratament digitalic în doze de întreținere. În acest caz, este vorba — se pare — de apariția manifestărilor digestive în cadrul insuficienței cardiace, încă înainte de începerea tratamentului tonicardiac. Dacă persistă, ele sînt, de cele mai multe ori, accentuate de administrarea preparatelor digitalice în special pe cale orală.

Diareea este întîlnită cu frecvență mai mică ; este însă important de reținut că poate constitui singura manifestare digestivă apărută în cursul tratamentului digitalic. De cele mai multe ori, este precedată de grețuri și vărsături și evoluează, în general, paralel cu acestea. Este întîlnită aproape în exclusivitate în cursul administrării orale a preparatelor digitalice.

Jena abdominală, durerile abdominale și *colicile abdominale* sînt mai rar întîlnite decît celelalte tulburări digestive. Ele apar cu frecvență aproape egală după administrarea preparatelor de digitală, cînd predomină în etajul abdominal superior, și a strofantinei ; în acest din urmă caz au sediul în jumătatea inferioară a abdomenului, difuze sau sub formă de colici.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările digestive care apar în cursul tratamentului tonicardiac, recunoscînd un mecanism complex (iritativ digestiv şi mecanism central nervos), nu pot fi considerate în totalitatea cazurilor ca semne de supradozare a tonicardiacului. Definirea manifestărilor digestive, în special a greţurilor şi vărsăturilor, ca semne de supradozare digitalică este nu numai incorectă, dar şi dăunătoare. În multe cazuri se renunţă prematur, în mod nejustificat, la un anumit preparat tonicardiac, imediat ce au apărut greţurile şi vărsăturile, uitîndu-se, de multe ori, că acestea pot constitui semne de iritaţie digestivă şi nu de supradozare.

Inapetenţa, greţurile şi vărsăturile care apar la scurt interval de la începerea tratamentului sînt expresia acţiunii iritante pe care o exercită substanţele tonicardiace asupra mucoasei gastrointestinale. Faptul că ele apar în marea majoritate a cazurilor după administrarea orală a acestor substanţe, că frecvenţa lor creşte proporţional cu dozele folosite (dozele de atac fiind totdeauna superioare celor de întreţinere) şi cu gradul de purificare a principiilor active (glicozizii purificaţi sînt mai puţin iritanţi decît extractele sau preparatele totale din plante) pledează în favoarea acestui punct de vedere. În cazul folosirii preparatelor purificate, acţiunea iritantă o exercită glicozizii tonicardiaci, şi anume aglikonul din structura acestora, pe cînd în cazul preparatelor nepurificate şi a pulberii de digitală responsabile de acţiunea iritantă digestivă sînt, foarte probabil, saponinele (glicozide care se găsesc în concentraţie mare în frunzele de digitală).

În plus, reducerea simţitoare a acestor manifestări iritative, cînd preparatul respectiv se administrează după masă, întăreşte ipoteza mecanismului iritativ gastroduodenal.

Vărsăturile şi, în parte, greţurile care apar tardiv sau cele care persistă după luarea măsurilor în vederea reducerii acţiunii iritante digestive (administrarea după masă sau pe cale parenterală) recunosc un mecanism central nervos în producerea lor : excitarea selectivă a zonei chemoreceptoare care iniţiază reflexul de vărsătură, situată în aria posterioară a bulbului şi acţiunea excitantă asupra centrului vomei (pe cale directă sau reflexă, cu punct de plecare în zonele sinocarotidiene, cardioaortice etc.).

Aceste vărsături, produse prin mecanism nervos central, reprezintă semne de supradozare a medicaţiei tonicardiace. Şi în acest caz termenii de supradozare digitalică şi de intoxicaţie digitalică nu sînt corespunzători, deoarece aceleaşi manifestări se pot produce şi prin supradozarea altor substanţe tonicardiace, a strofantinei, de exemplu.

În cazul folosirii strofantinei, vărsăturile prin mecanism central pot apărea precoce, încă de la primele administrări ale substanţei. Realizarea unor concentraţii sanguine crescute, prin injectarea i.v. a tonicardiacului, şi faptul că glicozidul nu este fixat de proteinele plasmatice explică precocitatea apariţiei acestui efect secundar nedorit. În cazul de faţă, chiar dacă vărsăturile au un mecanism central nervos în producerea lor, ele nu constituie un semn de supradozare digitalică.

Injectarea lentă, în 5—10 minute, eventual diluată cu sînge, reduce mult riscul apariţiei vărsăturilor în cursul tratamentului cu strofantină.

Scanned with OKEN Scanner

Durerile abdominale şi diareea constituie manifestări iritative digestive, în acest caz acţiunea iritantă exercitîndu-se asupra mucoasei intestinului subţire şi a colonului. Resorbţia intestinală limitată a glicozizilor tonicardiaci, cînd se foloseşte calea orală, explică, în cea mai mare parte, apariţia durerilor abdominale şi a diareei în timpul tratamentului tonicardiac. În general se consideră că numai 1/5 din principiile active din frunzele de digitală se absorb intestinal, restul eliminîndu-se ca atare.

Frunzele de digitală conţin diferite substanţe care adsorb glicozizii tonicardiaci, scăzînd astfel absorbţia lor intestinală. Pe lîngă acţiunea iritantă pe care o exercită asupra mucoasei intestinale glicozizii tonicardiaci pînă la absorbţia lor, intervine acţiunea iritantă a glicozizilor rămaşi neabsorbiţi şi a celorlalte componente fără acţiune cardiotonică, conţinute în frunzele de digitală (dintre care cele mai importante sînt saponinele).

Totuşi apariţia diareei şi a durerilor abdominale în timpul tratamentului cu strofantină sau cu preparate injectabile de digitală denotă existenţa, cel puţin în parte, a unui alt mecanism, decît cel iritativ direct, în producerea acestor manifestări digestive.

Acţiunea iritantă locală este evidentă şi în cazul în care tonicardiacele se administrează pe cale parenterală. Ea este la fel de puternică pentru strofantină, ca şi pentru preparatele de digitală administrate parenteral. Întrucît *în administrarea i.v.* tonicardiacele (strofantina, lanatozidul C, digoxina etc.) se injectează lent, eventual asociate cu derivaţi de teofilină, care realizează diluarea substanţei respective, acţiunea iritantă asupra endovenei nu este practic sesizată. După repetarea injecţiilor în aceeaşi venă, pot apărea *dureri pe traiectul venei* respective în timpul introducerii substanţei, uneori şi după aceea, sau chiar *tromboflebite.*

Efectul iritant local devine evident în cazul administrării paravenoase a tonicardiacului, cînd se produce un proces inflamator acut, localizat în regiunea respectivă, manifestat prin dureri locale puternice, tumefiere, hiperemie şi creşterea temperaturii locale. Uneori iritaţia este atît de puternică, încît poate provoca necroza ţesuturilor învecinate.

Întrucît se mai obişnuieşte să se dilueze conţinutul unei fiole de strofantină (1 ml din soluţia 0,25‰) în soluţie glucozată, în ideea reducerii acţiunii iritante locale şi a aportului de glucoză, în acest caz este bine să se ţină seamă de cîteva recomandări: dacă se consideră necesară diluarea strofantinei într-o cantitate mai mare de solvent, se va prefera apa distilată sau soluţia glucozată izotonică. Soluţia glucozată hipertonică — prin hiperglicemia pe care o produce — poate fi o cauză a hipokaliemiei sau poate accentua deficitul preexistent al acestui electrolit, favorizîndu-se creşterea excitabilităţii miocardice, cu posibilitatea producerii unor aritmii grave.

În administrarea i.m., glicozizii tonicardiaci produc de la o simplă iritaţie şi inflamaţie chimică pînă la necroză tisulară locală. În cazul imposibilităţii administrării i.v. a strofantinei (la copii, la persoanele cu vene puţin evidente), aceasta se poate administra i.m., asociată cu 1—5 ml

Scanned with OKEN Scanner

soluție de procainã 1%, în vederea reducerii iritației locale și a evitării sau diminuării durerii locale. Preparatul industrial Miokombin are aceeași combinație, realizată însă de casa producătoare (0,5 mg strofantină K și 0,07 g procainã clorhidricã).

Tulburările cardiovasculare reprezintă exagerarea unora dintre acțiunile pentru care glicozizii tonicardiaci sînt folosiți în terapeutică. Astfel, scăderea frecvenței cardiace constituie un efect dorit în cursul tratamentului tonicardiac, mai ales cînd tahicardia nu are caracter compensator, ea fiind, deseori, dăunătoare prin efortul suplimentar al cordului și prin reducerea debitului cardiac, cu toate urmările sale.

Frecvența contracțiilor ventriculare constituie unul dintre parametrii care permit aprecierea eficacității tratamentului ; scăderea frecvenței cardiace sub 65 de contracții pe minut impune, de regulă, întreruperea tratamentului.

Cu toate că tonicardiacele sînt indicate în tratamentul diverselor tulburări de ritm cardiac, în mod paradoxal — cel puțin în aparență — ele pot produce variate tulburări de ritm, de la simple extrasistole pînă la bloc atrioventricular complet și fibrilație ventriculară. Practic, în timpul tratamentului cu glicozizi tonicardiaci, în special digitalici, se poate întîlni orice tulburare de ritm, cu excepția tulburărilor de conducere intraventriculară.

Modificările electrocardiografice, descrise clasic ca fiind caracteristice supradozării digitalice (reducerea intervalului *QT*, subdenivelarea segmentului *ST* cu concavitatea în sus, turtirea sau inversarea undei *T*), în condițiile cercetărilor electrocardiografice au fost reconsiderate. Ele sînt considerate astăzi ca modificări electrocardiografice care se produc ca urmare a tratamentului și preced manifestările toxice digitalice.

Extrasistolele constituie aproape cel mai frecvent semn de supradozare digitalică. De cele mai multe ori, ele reprezintă prima manifestare cardiovasculară care indică depășirea dozelor terapeutice ; valoarea lor crește cu atît mai mult cu cît ele pot fi sesizate la examenul clinic al bolnavului, nefiind necesare explorări electrocardiografice.

Extrasistolele au, în majoritatea cazurilor, origine ventriculară, dar ele pot lua naștere și în atriu. Dacă contracțiile premature se produc după fiecare contracție care apare în mod regulat, ele apar cuplate, astfel încît de fiecare dată se percep grupe de cîte 2 contracții cardiace (extrasistole bigeminate). În cazurile în care tendința la sistematizare este mai accentuată, pot apărea grupe de cîte 3 contracții cardiace (extrasistole trigeminate).

Tendința la sistematizare a contracțiilor cardiace (bi- și trigeminismul), provocată de digitală, poate constitui singurul semn de supradozare digitalică sau poate preceda sau urma alte manifestări toxice.

În cazul în care extrasistolele sînt frecvente, frecvența cardiacă poate crește, mascînd astfel o încetinire primară a frecvenței descărcărilor excitațiilor din nodul sino-atrial.

Apariția extrasistolelor (mai ales cînd acestea sînt izolate) nu constituie totdeauna un semn de supradozare digitalică ; ele pot apărea în unele cazuri la doze mici de tonicardiac, departe de a produce manifes-

Scanned with OKEN Scanner

tări toxice. De aceea extrasistolele care apar în timpul tratamentului digitalic nu necesită totdeauna reducerea dozelor de glicozizi.

Tahicardia sinuzală poate apărea ca un semn precoce al supradozării digitalice, este de importanţă minoră şi se constată mai ales la tineri.

Tahicardia paroxistică poate avea ca punct de plecare atît ventriculul, cît şi atriul.

Tahicardia atrială se produce, în general, într-un focar ectopic situat în musculatura atrială, rareori avînd ca punct de plecare nodul sino-atrial.

Tahicardia ventriculară este, în general, de prognostic mai grav decît cea atrială. Se caracterizează electrocardiografic prin unde *P* greu de interpretat şi mai lente decît frecvenţa ventriculară, complexe *QRS* lărgite, analoge extrasistolelor ventriculare. O formă gravă de tahicardie ventriculară care anunţă instalarea fibrilaţiei ventriculare se caracterizează electrocardiografic prin alternanţa sensului complexelor *QRS*. Aceasta apare numai în cazul unor leziuni cardiace avansate, ca o modificare specifică digitalei.

Fibrilaţia atrială poate apărea ca efect secundar nedorit al digitalei, cînd aceasta s-a administrat în doze mari şi timp îndelungat. Întreruperea tratamentului pentru un timp duce la dispariţia acestei tulburări de ritm ; la reluarea administrării, în general, fibrilaţia nu mai reapare. Rareori este necesară renunţarea la acest tratament pentru timp mai îndelungat.

Fibrilaţia ventriculară este mult mai rar întîlnită decît celelalte semne de intoxicaţie digitalică, însă este şi cea mai gravă. Se consideră că moartea subită a bolnavilor care primesc doze mari de digitală se datoreşte acestui accident.

S-au mai descris cazuri de *tahicardie nodală* în timpul tratamentelor digitalice în doze mari.

Toate tulburările de ritm descrise au un mecanism comun în producerea lor, şi anume : **creşterea excitabilităţii fibrei miocardice.** În funcţie de gradul creşterii excitabilităţii miocardului, pot apărea aritmii, de la cele mai puţin importante (extrasistole), pînă la fibrilaţia ventriculară cu sfîrşit, de cele mai multe ori, letal.

Glicozizii digitalici scurtează perioada refractară, atît a atriului, cît şi a ventriculului ; pe măsură ce perioada refractară a ventriculului se scurtează tot mai mult, creşte automatismul ventricular. Exagerarea automatismului ventricular, asociată cu încetinirea conducerii stimulilor în reţeaua Purkinje a ventriculului sînt factorii cei mai importanţi care duc la instalarea fibrilaţiei ventriculare în timpul tratamentului cu digitală.

Creşterea excitabilităţii miocardice, care, în ultimă instanţă, este responsabilă de apariţia acestor tulburări de ritm, este influenţată, la rîndul său, de o serie de factori. Dintre aceştia mai importanţi sînt :

A. *Hipokaliemia*, care se instalează prin mai multe mecanisme :

Scanned with OKEN Scanner

a) insuficiența cardiacă produce, printre alte modificări electrolitice, scăderea importantă a potasiului ; acest ion ieșind din celulă, locul său este luat de ionul Na^+ ;

b) pierderile de potasiu prin vărsături și diaree, produse de tratamentul cu glicozizi tonicardiaci (în general prin vărsături se pierde mai mult sodiu, iar prin diaree, mai mult potasiu). De aceea la bolnavii la care diareea este pe prim plan, pierderile de potasiu sînt mai mari, iar riscul apariției tulburărilor de ritm produse prin creșterea excitabilității este mai mare ;

c) pierderile de potasiu în urma administrării substanțelor diuretice. În mod frecvent, bolnavii primesc, pe lîngă medicația tonicardiacă, și diuretice. Întrucît acestea au, printre principalele efecte secundare nedorite, pierderi importante de potasiu prin urină, este ușor de interpretat frecvența mai mare a tulburărilor de ritm, care apar la bolnavii digitalizați cărora li se administrează diuretice tiazidice, spironolactonice sau chiar mercuriale ;

d) pierderile de potasiu în timpul și din cauza tratamentului cu corticosteroizi. Cu cît un preparat corticoid are capacitatea de a elimina cantități mai mari de potasiu prin urină, cu atît crește susceptibilitatea miocardului la apariția tulburărilor de ritm ;

e) glicozizii tonicardiaci, atît în doze terapeutice, cît, mai ales, în doze toxice, provoacă pierdere de potasiu din miocard ;

f) administrarea pe cale i.v. a soluțiilor concentrate de glucoză în ideea fie a diluării glicozidului tonicardiac, fie în vederea asigurării unui aport de glucoză ca suport metabolic al fibrei miocardice alterate. Indiferent de raționamentul pentru care s-a administrat, ea produce hiperglicemie, care are drept consecință scăderea concentrației sanguine a potasiului ;

g) regimurile alimentare hiperglucidice au același efect ca și administrarea i.v. de glucoză în concentrații mari.

B. *Excesul de calciu,* care se realizează prin administrarea de săruri de calciu pe cale orală sau parenterală, în timpul tratamentului cu glicozizi tonicardiaci, favorizează creșterea excitabilității miocardice.

C. *Aminele simpaticomimetice* (adrenalina, noradrenalina, efedrina, benzedrina etc.) și derivații de teofilină, prin acțiunea proprie batmotropozitivă, care se sumează cu a celorlalți factori incriminați, pot declanșa grave tulburări de ritm. În acest sens se impune mult discernămînt în administrarea aminofilinei (Miofilin) la bolnavii digitalizați și care fac manifestări de supradozare digitalică, în special tulburări de ritm.

Bradicardia constituie, pînă la un punct, un efect favorabil, pe care îl urmărim prin instituirea tratamentului tonicardiac. Cînd frecvența cardiacă scade însă sub 65—60 de contracții pe minut, bradicardia fiind, în acest caz, un efect nedorit, se impune întreruperea administrării glicozizilor tonicardiaci.

Blocul atrioventricular de gradul I și II, blocul parțial 2/1—3/1 și chiar disocierea completă atrioventriculară au fost întîlnite în timpul tratamentului cu glicozizi tonicardiaci.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea cronotrop-negativă mai puternică, exercitată de glicozizii digitalici, în comparație cu strofantina, explică frecvența mai mare a tulburărilor de ritm produse prin scăderea conducerii atrioventriculare în timpul tratamentului cu aceste substanțe.

Mecanismul prin care se produc aceste tulburări de ritm este diferit de al celor precedente. În aceste cazuri, acțiunea glicozizilor tonicardiaci se exercită predominant asupra funcției de conducere, pe care o deprimă. În funcție de gradul acestei deprimări, se produc diferite tipuri de bloc atrioventricular, evoluînd de la bloc de gradul I pînă la disociere completă atrioventriculară.

Acțiunea tonicardiacelor asupra sistemului de conducere atrioventricular se exercită printr-un dublu mecanism: încetinirea vitezei de conducere a impulsului și mărirea perioadei refractare efective. În plus, mai intervine și întîrzierea transmiterii prin fasciculul Hiss, produsă pe cale reflexă de către nervul vag, sub influența digitalo-glicozizilor.

Tulburările de ritm produse prin deprimarea funcției de conducere sînt accentuate de deficitul de potasiu, ca în cazul aritmiilor produse prin creșterea excitabilității.

Tahicardia atrială cu bloc atrioventricular variabil a fost întîlnită în timpul tratamentelor îndelungate cu digitală, atît în cazul folosirii dozelor mari, cît și al celor medii, cînd tonicardiacul a fost asociat cu diuretice spoliatoare de potasiu sau cu corticosteroizi. Această tulburare de ritm se caracterizează electrocardiografic prin frecvență mare a undei *P* (250—400/min.), cu menținerea unei linii izoelectrice între două unde *P* succesive și cu răspuns ventricular variabil, în general 2/1.

Tahicardia ventriculară cu conduceri alternante prin ramura stîngă sau dreaptă a fasciculului Hiss și *tahicardia atrială cu bloc* constituie tulburări de ritm care apar în timpul tratamentului digitalic, produse prin supradozare, printr-un mecanism mixt: **creșterea excitabilității și încetinirea conducerii atrioventriculare.** Aceasta constituie una din explicațiile gravității acestui tip de efecte secundare nedorite ale tonicardiacelor.

Manifestările neuropsihice, în general, sînt rar întîlnite în practica medicală. Deoarece ele sînt de mică intensitate și în cea mai mare parte nespecifice, pot trece deseori neobservate sau neinterpretate corect. Astfel, după tratamente de durată scurtă cu tonicardiace (în special cu derivați digitalici), bolnavii se plîng de: *cefalee, solmolență, vîjîituri în urechi, stare de oboseală* cu slăbiciunea întregii musculaturi care se accentuează progresiv și *stare de rău general*. De multe ori aceste simptome, chiar dacă sînt sesizate de bolnav sau de către medic, sînt considerate ca făcînd parte din contextul clinic al afecțiunii cardiovasculare pentru care s-a indicat tratamentul tonicardiac. Întrucît aceste manifestări apar precoce, ele pot constitui semnele care anunță instalarea tulburărilor toxice produse de glicozizii cardiaci. Ele sînt mai frecvente după administrarea strofantinei și după preparate digitalice injectabile. Probabil că în producerea lor, faptul că acestea nu sînt legate de proteinele plasmatice are un rol important.

Scanned with OKEN Scanner

S-au mai întîlnit *nevralgii ale feţei,* în special în treimea inferioară, simulînd nevralgia de trigemen, *ale extremităţilor membrelor superioare şi inferioare, lombalgii,* însoţite sau nu de *parestezii.* Acestea pot apărea în tot timpul tratamentului cu tonicardiace, însă, uneori, pot fi precoce, în special algiile faciale, care pot constitui singura sau cea mai severă manifestare de supradozare digitalică.

Cu frecvenţă relativ rară şi legate de anumite circumstanţe biologice sau patologice, s-au descris *dezorientare temporo-spaţială, halucinaţii* (deseori colorate), delir, confuzie, iar în cazuri excepţionale, *convulsii.* Ele apar mai ales la bolnavii în vîrstă, cu manifestări de ateroscleroză predominant cerebrală. La aceştia regimul hiposodat şi restricţia de lichide, vărsăturile, diareea, administrarea diureticelor mercuriale şi deshidratarea sînt factori favorizanţi. Ameliorarea acestor simptome se produce după întreruperea tratamentului tonicardiac şi diuretic, prin rehidratare şi administrarea de electroliţi, în special potasiu.

Mecanismul prin care se produc tulburările neuropsihice nu se cunoaşte încă. S-a considerat că scăderea concentraţiei celulare a potasiului este responsabilă de aceste efecte. Totuşi, constatarea — experimental şi clinic — a unei acţiuni iritante asupra sistemului nervos central, pe care o are digitala, a permis emiterea ipotezei, confirmată numai în parte, asupra mecanismului iritativ nervos în producerea acestor tulburări.

Manifestările neuropsihice apar aproximativ cu aceeaşi frecvenţă după utilizarea glicozizilor digitalici, ca şi după strofantină.

Tulburările de vedere sînt întîlnite destul de rar în timpul tratamentului cu glicozizi tonicardiaci şi aproape numai după administrarea preparatelor de digitală.

Ele se manifestă prin tulburarea vederii : în cîmpul vizual apar *puncte, pete* sau *areole, licăriri, linii luminoase „în zig-zag", cercuri luminoase pe obiectele întunecate; obiectele apar ca fiind acoperite de brumă.* Vederea colorată este, de asemenea, tulburată : *imaginile apar colorate în galben* sau *verde;* uneori cromatopsia poate interesa şi culoarea roşu, brun sau albastru. Se poate produce diplopie, ambliopie şi scotom.

Mecanismul acestor tulburări vizuale nu este însă elucidat. Se presupune că este vorba de interesarea porţiunii corticale a analizorului vizual (orbire corticală), temporară. În acest sens trebuie reţinute şi cele cîteva cazuri în care digitala a produs alterări ale fibrelor papilomaculare ale nervului optic şi nevrită optică retrobulbară.

Manifestări alergice apar foarte rar în timpul tratamentului tonicardiac şi în special după administrarea de glicozizi digitalici.

Erupţiile cutanate pot prezenta aspecte diferite : eritematoase, papuloase, urticariene, scarlatiniforme, însă niciodată nu ajung la forme severe ca dermatita exfoliativă Ele sînt de intensitate mică şi dacă nu au tendinţa la retrocedare, medicaţia antihistaminică poate grăbi dispariţia lor.

Eozinofilia este mult mai frecvent întîlnită decît manifestările eruptive de tip alergic. Ea apare din primele zile de tratament şi poate persistă toată durata administrării medicaţiei digitalice, şi chiar un

Scanned with OKEN Scanner

timp după întreruperea acesteia. În general creşte peste 5%, dar nu peste 20%.

Administrarea pilocarpinei este urmată de creşterea importantă a numărului eozinofilelor pentru o perioadă de timp corespunzătoare duratei sale de acţiune, iar atropina face să scadă numărul acestor elemente. Aceste constatări permit presupunerea participării, cel puţin în parte, a sistemului parasimpatic la producerea eozinofiliei.

Ginecomastia este întîlnită ca efect secundar al tratamentului tonicardiac la un număr relativ mare de bolnavi ; ea apare mai ales la persoanele tratate timp îndelungat cu doze mari. De cele mai multe ori. este nedureroasă, ceea ce explică faptul că ea poate trece neobservată, fiind sesizată numai de către medic, cu ocazia examenului clinic general. Uneori. însă, ea poate fi sediul unui proces inflamator, în care caz glanda mamară se tumefiează şi devine dureroasă, iar tegumentele supraiacente se înroşesc.

Mecanismul prin care tonicardiacele produc ginecomastie este explicat prin analogia structurală cu hormonii sexuali, glicozizii tonicardiaci putînd exercita, în anumite condiţii, o acţiune estrogenică. Nu este încă lămurit mecanismul de producere a ginecomastiei unilaterale în timpul tratamentului.

Tratament

Manifestările digestive, în cazul în care au apărut, pot fi preîntîmpinate sau diminuate printr-o serie de mijloace simple, privind modul de administrare a tonicardiacelor şi, atunci cînd este cazul, prin măsuri terapeutice adecvate.

Faptul că aceste manifestări apar cu frecvenţă mult crescută în cazul în care se administrează doze mari de tonicardiace, în special pe cale orală, ca în cazul digitalizării rapide de exemplu, impune să se ţină seamă de acest aspect în utilizarea terapeutică a tonicardiacelor. Dacă greţurile şi vărsăturile sînt supărătoare prin frecvenţa şi intensitatea lor, atunci se ridică problema înlocuirii tonicardiacului sau schimbarea căii de administrare, ambele soluţii fiind mai incomode pentru bolnav şi cu eficacitate — în cele mai multe cazuri — inferioară.

În situaţiile în care sînt necesare doze mari administrate pe cale orală, este preferabil ca doza zilnică să se fracţioneze în 2—3 prize, încît de fiecare dată să nu se depăşească 15—20 de picături din soluţia de digitoxină 1‰ (Digitalină) sau 2—3 tablete de pulbere de foi de digitală. În acest sens, trebuie avute în vedere indicaţiile Farmacopeei române, care prevede ca doze maxime admise pentru o dată 15 picături din soluţia 1‰ (0,3 mg) de digitoxină şi 0,2 g pulbere de foi de digitală, iar ca doză maximă pentru 24 de ore, 50 de picături soluţie de digitalină (1 mg digitoxină) şi 1 g de pulbere de foi de digitală. De asemenea, administrarea fiecărei prize după masă sau după ingerarea a 100—200 ml de lapte reduce foarte mult efectul iritant asupra mucoasei gastrointestinale. În aceste condiţii, anorexia este mult mai puţin marcată, bolnavii în general putîndu-se alimenta.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru diminuarea sau suprimarea vărsăturilor care apar la interval mai mare de la începerea tratamentului tonicardiac, medicația sedativă a sistemului nervos central în general și sedativele centrului bulbar al vomei sînt de un real folos.

În acest sens se folosesc, cu rezultate bune, promazina (Delazin), clorpromazina (Clordelazin, Largactil) sau proclorperazina (Emetiral, Stemetil) în doze moderate (i.m.). Prometazina (Romergan, Fenergan) poate fi utilă în lipsa celorlalte antivomitive.

În ultimul timp, s-a introdus în terapeutică un nou antivomitiv, metoclopramida (Primperan, Reglan), care are acțiune electivă asupra centrilor diencefalici care reglează funcțiile motorii și secretorii ale aparatului digestiv. Dozele de 10—30 mg (1—3 tablete) pe zi, administrate pe cale orală înaintea mesei, cînd bolnavul poate primi medicamentul sub această formă, sau 10—40 mg (1—4 fiole) pe zi în administrarea parenterală (i.m. sau i.v.), fracționate în 2—4 prize la 6—12 ore interval, sînt urmate de încetarea vărsăturilor și de dispariția greților. La scurt timp după ce au primit metoclopramida, bolnavii încep să se alimenteze, apetitul putînd reveni în cîteva zile la normal. Întrucît substanța nu are nici un efect secundar nedorit în doze terapeutice, nu are, practic, nici o contraindicație, putînd fi administrată cu aceleași rezultate și la copii. Se poate folosi și în tratamentul de lungă durată, evitînd suprimarea tratamentului tonicardiac sau înlocuirea unui anumit tonicardiac. Substanța este indicată, de altfel, și în tratamentul manifestărilor digestive care se produc prin mecanism iritativ în cursul tratamentului tonicardiac cu aceleași rezultate bune.

Acțiunea iritantă locală, în cazul administrării i.v. a tonicardiacelor, poate fi redusă prin administrarea lentă a substanței; această precauție are și avantajul că reduce riscul creșterii bruște a excitabilității cardiace, care poate duce la instalarea fibrilației ventriculare. Schimbarea locului de injectare și a venei reduce și mai mult iritația peretelui venos.

Se va avea grijă să se evite administrarea paravenoasă a oricărui tonicardiac (strofantinic sau digitalic), care poate provoca inflamație sau necroză locală. În cazul în care s-a introdus o cantitate de substanță paravenos, se va face un blocaj local cu procaină, soluție 0,75—1% cît mai precoce, pentru reducerea durerilor și evitarea producerii inflamației locale. Este utilă și administrarea locală de hialuronidază (Hiason), care, prin funcția sa de factor de permeabilitate, favorizează resorbția glicozidului tonicardiac introdus în țesuturile învecinate.

Tulburările de ritm necesită un tratament diferențiat, în funcție de mecanismul de producere a aritmiei și de gravitatea fiecăreia în parte.

Extrasistolele, cînd sînt rare, pot dispărea după reducerea dozelor de glicozizi; uneori este nevoie de întreruperea, pentru scurt timp, a administrării tonicardiacului, după care, la reluare, pot să nu mai apară.

Sparteina ajută la revenirea la normal a ritmului modificat prin digitalice; ea este utilă în toate formele de extrasistole. Dozele de 200—300 mg/zi se pot administra pînă la restabilirea ritmului sinuzal. Cu

Scanned with OKEN Scanner

toate că sparteina, prin mecanismul său de acțiune, își justifică utilizarea în aceste cazuri, ea este încă puțin folosită.

Inhibitorii β-receptorilor adrenergici își găsesc, în aceste cazuri, o justificare majoră. Astfel, este indicat propranololul (Inderal), în doze de 30—50 mg/zi, repartizate în 3—4 prize, înaintea meselor.

În cazurile grave de intoxicație digitalică, se va recurge la EDTA (acid etilendiaminotetraacetic), un agent chelator care sustrage calciul din țesuturi, reduce fracțiunea ionizată a calciului sanguin, crește relativ potasemia și scade, astfel, toxicitatea digitaloglicozizilor. Se administrează în doze medii de 0,5—1 g pe zi, divizate în 2 prize la 12 ore interval.

Dacă după suprimarea digitalicului extrasistolele bigeminate persistă, se va folosi asocierea procainamidă + clorură de potasiu.

Se poate folosi calea orală, administrîndu-se sucuri de fructe asociate cu clorură de potasiu, cîte 2 g la 4—6 ore interval sau calea parenterală (i.v.). În perfuzie i.v., se recomandă 1,5—3 g, cantitate care echivalează cu 20—40 mEq, dizolvată într-un litru de soluție glucozată 5%, cu debit de 30—40 picături/min. Controlul electrocardiografic este absolut necesar în timpul perfuziei. La calea intravenoasă se recurge mai ales în tulburările de ritm cu frecvență cardiacă mare și în cazurile în care există riscul instalării fibrilației ventriculare.

Tahicardia paroxistică atrială cu bloc, întrucît comportă o gravitate foarte mare avînd prognostic sever, impune întreruperea tratamentului tonicardiac. Se vor administra substanțe care normalizează excitabilitatea atrială și care favorizează reintrarea potasiului în celulă. Astfel se administrează :

a) Potasiu, în doze mari, de 3—5 g/zi, timp de 2—3 zile, pînă la reapariția ritmului normal. Doza în prima zi poate fi mai mare (eventual dacă după 2 ore de la administrare nu se modifică ritmul, se vor mai adăuga încă 2,5 g) ; dozele mai mari de 7 g pe zi sînt inutile.

În caz de intoleranță digestivă, potasiul se poate administra i.v. în perfuzie lentă, în cantitate de 2—3 g. Dacă pînă la sfîrșitul perfuziei tulburarea de ritm nu dispare, se mai pot administra încă 3 g. Perfuzia se face sub control clinic și electrocardiografic, pentru a opri administrarea în cazul restabilirii ritmului. În cazul opririi inimii prin supradozare de potasiu, perfuzia de soluție de glucoză hipertonică (30—40%) sau de lactat de sodiu constituie antidotul potasiului în exces.

b) Procainamida, singură sau asociată cu săruri de potasiu, se administrează i.v., cu un ritm de 50 mg în 2 minute ; în general, doza necesară pentru reducerea tahicardiei paroxistice este de 1 g.

c) EDTA se administrează în aceleași doze ca și pentru tratamentul extrasistolelor.

d) Inhibitorii receptorilor β-adrenergici sînt indicați și în aceste cazuri, în administrarea parenterală, în doză de 10—20 mg propranolol (Inderal), putîndu-se repeta după 1—3 ore.

Pentru prevenirea acestei grave tulburări de ritm, se recomandă administrarea orală a 3—4 g clorură de potasiu în timpul tratamentului

Scanned with OKEN Scanner

digitalic cu doze mari, mai ales cînd s-au administrat diuretice care produc pierdere urinară de potasiu.

ANTIARITMICE

PROCAINAMIDA
(Novocainamida, Pronestil)

Substanţă chimică strîns înrudită cu procaina (de care diferă printr-o grupare amidică în locul celei esterice), procainamida are aceleaşi acţiuni ca şi congenerul său, dar cu unele nuanţări. Astfel, acţiunea anestezică locală, acţiunea stimulantă a sistemului nervos central şi toxicitatea sînt cu mult mai reduse pentru procainamidă, pe cînd acţiunea antiaritmică este mult mai puternică, iar durata ei, mai îndelungată.

Pentru acţiunea antiaritmică, procainamida este utilizată în tratamentul unor tulburări de ritm cardiac, în care pînă nu demult, împreună cu chinidina, erau singurele medicamente antiaritmice.

Efectele secundare nedorite pe care le produce procainamida sînt legate de calea de administrare, de doza folosită, de durata tratamentului şi de reactivitatea individuală. De aceea administrarea substanţei se va începe cu doze mici, după care, în funcţie de răspunsul individual şi de efectele toxice eventuale, se va continua cu doze mai mari, pînă la obţinerea răspunsului dorit.

Accidentele terapeutice produse de procainamidă sînt de ordin digestiv, cardiovascular, alergic.

Manifestările digestive sînt legate aproape exclusiv de calea de administrare orală. Astfel, după cîteva zile de la începerea tratamentului, pot apărea : *greţuri, inapetenţă şi vărsături,* care pot deveni supărătoare pentru bolnav. Resorbţia aproape completă a substanţei în porţiunea superioară a intestinului subţire explică raritatea sau chiar absenţa diareei din complexul manifestărilor digestive provocate de procainamidă.

Mecanismul de producere a tulburărilor digestive este corelat cu acţiunea iritantă pe care substanţa o exercită asupra mucoasei gastro-duodenale.

Din acest punct de vedere, procainamida se deosebeşte de procaină; pe cînd aceasta din urmă are acţiune anestezică, folosindu-se în poţiuni calmante gastrice pentru reducerea manifestărilor iritative gastrointestinale, procainamida are acţiune iritantă digestivă. Foarte probabil că modificarea minimă structurală (CONH în loc de COO) conferă procainamidei această acţiune iritantă.

Administrarea după masă a substanţei, ca şi fracţionarea dozei zilnice în mai multe prize pot reduce, în mare măsură, acţiunea iritantă digestivă. În orice caz, ea nu este niciodată atît de importantă încît să necesite întreruperea tratamentului.

De remarcat faptul că manifestările digestive sînt mai frecvente în cazul administrării orale a procainamidei ; resorbţia lentă, realizarea

Scanned with OKEN Scanner

unor concentrații sanguine moderate și maniabilitatea mai mare a administrării orale fac ca manifestările cardiovasculare, alergice sau neurologice să apară mult mai rar în cazul folosirii substanței pe cale orală.

Manifestările cardiovasculare reprezintă fie accentuarea acțiunii principale a substanței, pentru care, de altfel, este utilizată în terapeutică, fie efecte independente de această acțiune.

Scăderea tensiunii arteriale este mai puțin importantă decît cea produsă de procaină, dar în cazul administrării i.v. a procainamidei ea este, uneori, severă, deoarece poate avea ca rezultat :

— scăderea importantă a debitului coronarian (care, în general, este redus în proporții variabile în cursul aritmiei respective) ;

— perturbarea echilibrului vascular între conținător (sistemul vascular) și conținut (masa sanguină), cu instalarea colapsului ;

— scăderea debitului cerebral, cu apariția de convulsii.

Hipotensiunea arterială apare cu frecvența cea mai mare după administrarea i.v. a procainamidei și, uneori, după administrarea i.m. ; în acest din urmă caz, scăderea valorilor tensionale nu este importantă și nu necesită măsuri terapeutice speciale. Nu s-au citat cazuri de hipotensiune după administrarea orală a substanței.

Scăderea tensională este cu atît mai pronunțată, cu cît valorile inițiale ale presiunii arteriale erau mai mari. De menționat că presiunea sistolică, de regulă, este scăzută mai mult decît cea diastolică.

Mecanismul de producere a hipotensiunii arteriale în cursul tratamentului cu procainamidă este complex :

— acțiune relaxantă musculotropă pe care o exercită substanța asupra musculaturii netede a vaselor ;

— acțiune ganglioplegică : suprimarea transmiterii influxului nervos la nivelul sinapsei ganglionare vegetative produce suprimarea controlului tonic al musculaturii netede a vaselor și suprimă reflexele compensatorii vasoconstrictoare ;

— acțiune inhibantă asupra interoceptorilor ;

— acțiune inhibantă asupra centrilor bulbari.

Pentru evitarea acestui accident terapeutic, în cazul administrării i.v. a substanței se vor prefera soluțiile cu concentrație scăzută, pentru a se evita realizarea unor concentrații sanguine crescute. Administrarea procainamidei în soluție glucozată 5% (0,5—1 g dizolvată în 500 ml), cu un debit de 2—3 ml/min. este capabilă să producă efectul antiaritmic dorit și efectele hipotensoare să fie minime.

Pentru a evita orice surpriză neplăcută, este bine ca, în cazul administrării i.v. a substanței să se puncționeze fie o venă, cu o instalație de perfuzie „în T", fie 2 vene, una pentru introducerea procainamidei și una de așteptare pentru administrarea unui vasoconstrictor (pregătit în prealabil), imediat ce se constată o scădere tensională mare. În acest sens sînt folosite adrenalina, noradrenalina, neosinefrina.

Este recomandabil, de asemenea, ca, o dată cu instalarea perfuziei, să se pună un aparat de tensiune pe brațul opus celui în care se introduce substanța și, lăsîndu-se pe loc, să se verifice presiunea arterială

Scanned with OKEN Scanner

la interval de 5—10 minute, în vederea sesizării momentului în care începe să se producă scăderea tensională.

Tulburări de ritm pot apărea relativ frecvent în timpul tratamentului cu procainamidă, mai ales după administrarea parenterală (cu maximum de frecvență în cazul folosirii injecțiilor i.v.). Astfel, s-a constatat apariția *extrasistolelor ventriculare, tahicardie ventriculară,* ultima putînd anunța și chiar preceda *fibrilația ventriculară și bloc atrioventricular.*

Utilizarea procainamidei în tratamentul afecțiunilor cardiace se datorește în principal acțiunii sale batmotrope negative, scăderea excitabilității miocardului exercitîndu-se mai ales la nivelul focarelor ectopice, de unde și denumirea de substanță antiheterotopă. De menționat că perioada refractară este inegal influențată de substanță : cea auriculară este net prelungită, pe cînd cea ventriculară este influențată în mod nesemnificativ.

Pe măsură ce perioada refractară a atriului este mărită, respectiv frecvența atrială este încetinită, focarele generatoare de ritm supraventricular sînt inhibate mai mult decît focarele idioventriculare de origine ale impulsului. Accentuîndu-se tot mai mult această particularitate a acțiunii batmotrope negative, la un moment dat frecvența ventriculară poate crește foarte mult, pe măsură ce frecvența atrială scade, apărînd *tahicardia ventriculară.* Ea este cu atît mai serioasă, cu cît se dezvoltă pe un miocard lezat în prealabil.

Acțiunea diferită a procainamidei asupra atriului și a ventriculului explică posibilitatea apariției *extrasistolelor ventriculare* în cursul tratamentului diferitelor afecțiuni cu acest drog, timp îndelungat și cu doze mari. Paradoxal și aici apare faptul că în timp ce aritmia extrasistolică ventriculară beneficiază de tratamentul cu procainamidă, la doze mari, utilizate în alte circumstanțe, substanța poate produce, ca efect secundar nedorit, chiar acest tip de tulburări de ritm.

Acțiunea batmotropă negativă a procainamidei se exercită în special asupra fibrei miocardice — miocardul sincițial — și în măsură mult mai mică asupra țesutului de conducere — miocardul primitiv. Totuși, cînd acțiunea de scădere a excitabilității fasciculului Hiss este accentuată, îngreuiarea conducerii influxului nervos la acest nivel se poate traduce prin instalarea unui *bloc atrioventricular* intermitent sau constant, pe toată durata administrării substanței sau pînă la metabolizarea sa completă în organism.

Prin deprimarea suplimentară pe care o exercită procainamida asupra conducerii, la bolnavii cu tulburări de conducere atrioventriculare preexistente (bloc atrioventricular, bloc de ramură, tulburări de conducere prin supradozare digitalică) riscul instalării fibrilației ventriculare crește tot mai mult. De aceea, la acești bolnavi, urmărirea atentă permanentă clinic și electrocardiografic este absolut necesară, în vederea sesizării și corectării acestor efecte toxice ale drogului.

Pentru evitarea tulburărilor de ritm, care pot avea urmări grave asupra evoluției afecțiunii cardiovasculare respective, procainamida se va administra cu mult discernămînt, apreciidu-se avantajele pe care le-ar

Scanned with OKEN Scanner

oferi, ca și riscurile posibile. În administrarea orală se vor tatona toleranța digestivă și reactivitatea cardiovasculară în special, după care se vor crește dozele pînă la obținerea rezultatelor dorite și se va stabili, cu multă atenție, doza de întreținere (cînd este cazul). De asemenea, este absolut necesară urmărirea curbei tensionale și a evoluției modificărilor electrocardiografice. Alungirea intervalului *P-R*, a complexului *QRS* și a intervalului *Q-T* reprezintă expresia electrică a modificărilor pe care procainamida le exercită asupra fibrei miocardice.

Exagerarea acestora denotă situarea la granița între efectele dorite și nedorite ale substanței. În acest sens, se consideră, ca și pentru chinidină, de altfel, că lărgirea complexului *QRS* cu mai mult de 25% din valorile sale normale constituie un indiciu care recomandă suprimarea administrării acestei substanțe.

Decompensarea cardiacă poate fi precipitată de către tulburările de ritm care apar ca manifestări toxice ale procainamidei. Existența unei suferințe miocardice prealabile, în condițiile apariției tulburărilor de ritm care evoluează cu frecvență cardiacă crescută, împreună cu creșterea consumului de oxigen, pe de o parte, și scăderea debitului coronarian, pe de altă parte, pot duce la instalarea insuficienței cardiace sau la agravarea acesteia, în cazul în care preexistă.

Manifestările alergice sînt întîlnite aproape cu aceeași frecvență ca și după procaină. Ele pot apărea de la primele administrări sau mai tîrziu, în cursul tratamentului. În general, cele care apar precoce sînt de gravitate mai mare decît cele tardive, administrarea parenterală fiind responsabilă de cele mai multe și mai grave accidente de acest fel. În timpul tratamentului cu procainamidă pot apărea : erupții cutanate diverse, edeme cutaneomucoase, bronhiolospasm, febră medicamentoasă

Erupțiile cutanate sînt variate ca formă de manifestare — eritematoase, papuloase, papulo-urticariene, pruriginoase —, apar la intervale diferite de la începerea tratamentului și sînt de mică importanță. În general, ele dispar spontan, chiar în condițiile continuării tratamentului, fără să fie nevoie să se întrerupă administrarea procainamidei. Uneori este necesară administrarea medicației antihistaminice pentru grăbirea dispariției elementelor cutanate.

Edeme cutaneomucoase pot apărea în tot timpul tratamentului antiaritmic, mai frecvente fiind cele mucoase : laringiene, bronșice și bronhiolice, conjunctivale, nazale etc.; uneori poate apărea edem Quincke. Pentru a evita atît prelungirea lor în timp, cît și a unor complicații importante respiratorii, se recomandă ca de la apariția lor să se înceapă tratamentul antialergic : antihistaminice, săruri de calciu (care reduc permeabilitatea capilară crescută), substanțe vasoconstrictoare pe cale generală sau în aerosoli (adrenalină, fenilefrină, efedrină etc.). Acest tratament este capabil, în majoritatea cazurilor, să suprime manifestările sus-amintite și să permită continuarea tratamentului antiaritmic. Dacă nu se obțin rezultate, trebuie suprimată administrarea procainamidei și înlocuirea sa cu o altă substanță antiaritmică.

Manifestări bronhiolospastice: accese de dispnee paroxistică predominant expiratorie pot apărea ca singura manifestare de

Scanned with OKEN Scanner

hipersensibilizare la medicament sau pot fi însoţite de manifestări cutaneomucoase. Acestea apar la diferite intervale de la începerea tratamentului şi sînt de intensitate variabilă: de la simpla senzaţie de lipsă de aer, pînă la accese de dispnee însoţite de anxietate, agitaţie psihomotorie, transpiraţii etc. Administrarea substanţelor bronhiolo-dilatatoare *per os*, i.v. sau sub formă de aerosoli (derivaţi de teofilină, izopropilnoradrenalina) sau în cazurile grave, corticoizi i.v., duc la retrocedarea acestor manifestări. În aceste cazuri, se va aprecia dacă trebuie întrerupt sau nu tratamentul cu procainamidă.

Febra medicamentoasă este întîlnită foarte rar, însă trebuie cunoscută, deoarece poate preta la interpretări eronate. Ea poate apărea atît precoce, cît şi tardiv, în ultimul caz fiind singura manifestare alergică faţă de procainamidă.

Temperatura creşte brusc cu 1—2°, fără justificare clinică şi se menţine crescută cîteva zile, după care, în general, dispare complet. Administrarea medicaţiei antipiretice curente (amidopirină, acid acetilsalicilic, Acalor etc.), împreună cu antihistamine, duce la normalizarea temperaturii, cînd aceasta este supărătoare pentru bolnav.

După administrarea i.v. a procainamidei s-au observat o serie de tulburări, care reprezintă manifestări de hipersensibilizare la medicament şi care, la introducerea direct în circulaţie a procainamidei, apar brusc şi cu intensitate mare. Astfel pot apărea : *dureri articulare şi musculare, frisoane, ascensiune termică, prurit generalizat, edem laringian sau bronşic, erupţie urticariană, însoţite de stare de rău general.*

Apariţia acestor accidente terapeutice, din fericire, rară, este uneori soldată cu exitus. De aceea suprimarea imediată a administrării procainamidei şi instituirea tratamentului antialergic şi corticoid i.v. se impune cu necesitate. După rezlovarea acestui episod este contraindicată, în continuare, administrarea acestei substanţe (ca şi procaina, de altfel), indiferent de indicaţia clinică.

S-a semnalat în literatură apariţia unui sindrom clinic, caracterizat prin polimorfism simptomatic, care aminteşte *lupusul eritematos* în cazul administrării repetate şi în doze mari a procainamidei. Acest tip de accident terapeutic a fost întîlnit excepţional, numai după tratamente îndelungate şi cu doze mari (modalitate terapeutică rar folosită) şi este greu să se facă o legătură între procainamidă şi acest sindrom. Urmărirea îndelungată a bolnavilor care primesc sau au primit acest tratament ar putea aduce date interesante în această problemă.

Manifestările alergice care apar după procainamidă au o frecvenţă apropiată de a procainei. Diferenţa structurală între aceste 2 substanţe nu afectează acţiunea lor sensibilizantă. Existenţa acţiunii alergogene la toţi derivaţii acidului paraaminobenzoic (PAS, salicilaţi, acid salicilic, sulfamide etc.), sugerează rolul structurii chimice a acestei substanţe în manifestările de hipersensibilizare.

Se va avea în vedere faptul că, în mod obişnuit există sensibilitate încrucişată la procainamidă şi procaină (ca şi la derivaţii înrudiţi) ; de aceea este bine ca, înainte de începerea tratamentului cu procainamidă, să ne informăm dacă bolnavul a avut manifestări alergice la procaină

Scanned with OKEN Scanner

sau la alte medicamente. Dacă timpul permite, este recomandabil să se efectueze intradermoreacţia, care va evidenţia eventuala hipersensibilizare la medicament.

Manifestări neuropsihice au fost întîlnite foarte rar (mult mai rar decît după procainā) şi numai după administrarea i.v. sau i.m. a substanţei. Astfel s-au semnalat : *ameţeli, stare de depresie, halucinaţii* şi uneori chiar *psihoze*. Cu tot tabloul clinic zgomotos, acestea sînt însă reversibile în scurt timp, în funcţie de durata de metabolizare a substanţei.

Aceste manifestări neuropsihice pot fi corelate cu acţiunea inhibitorie asupra transmiterii sinaptice a influxului nervos, în special la nivelul sinapselor centrale, predominant asupra neuronilor de asociere şi a unor căi multisinaptice din trunchiul cerebral şi din măduva spinării.

Cu toate aceste efecte secundare nedorite posibile, dar nu obligatorii, procainamida reprezintă o substanţă antiaritmică utilă în multe situaţii. Urmărirea presiunii arteriale şi a modificărilor electrocardiografice sînt obligatorii în tot timpul tratamentului ; singura contraindicaţie absolută o constituie sensibilizarea la medicament.

CHINIDINA

Substanţă naturală extrasă din arborele de chinină, chinidina este izomerul dextrogir al chininei. Această asemănare structurală îi conferă chinidinei o serie de acţiuni deprimante, pentru care, de fapt, este utilizată în tratamentul unor aritmii cardiace (mult timp fiind singura substanţă antiaritmică). Acţiunea toxică protoplasmatică generală a chininei se manifestă mult mai slab la chinidină, dar cu acţiune predominantă asupra structurilor cardiace. Astfel, chinidina deprimă toate funcţiile fibrei miocardice, fapt care explică atît utilizarea sa terapeutică, cît şi unele dintre efectele secundare nedorite pe care le produce.

Accidentele terapeutice produse de chinidină sînt de ordin digestiv, cardiovascular, alergic-idiosincrazic.

Manifestările digestive sînt relativ frecvent întîlnite în tratamentul cu chinidină, ele fiind constatate numai în administrarea orală a substanţei. Pot apărea de la început sau după cîteva zile de tratament şi constau în : *greţuri, anorexie, dureri epigastrice, vărsături, dureri abdominale difuze sau colici abdominale şi diaree*. Apariţia acestor tulburări digestive aproape în exclusivitate după tratamentele orale sugerează că mecanismul lor de producere este iritativ.

Întrucît resorbţia substanţei din tubul digestiv se face destul de repede, acţiunea iritantă digestivă este, în general, de scurtă durată, fiind legată de ritmul de administrare. Repartizarea dozei zilnice în mai multe prize reduce mult acţiunea iritantă digestivă. De asemenea, administrarea medicamentului după masă poate evita apariţia manifestărilor iritative digestive, cu toate că absorbţia completă se realizează cînd substanţa se administrează pe stomacul gol. Constituie un impediment fap-

Scanned with OKEN Scanner

tul că chinidina nu se prezintă sub formă industrială (tablete sau drajeuri), administrarea pe cale orală făcîndu-se sub formă de caşete, preparate extemporaneu, care sînt, totuşi, mai dificil de înghiţit decît tabletele. În plus, un strat fin de cheratină ar putea reduce foarte mult acţiunea iritantă asupra mucoasei gastroduodenale.

Pentru motivul că sulfatul de chinidină (cel mai frecvent folosit în terapeutică) îşi schimbă culoarea din alb în galben sub acţiunea luminii, se recomandă ca substanţa să nu se prescrie pentru mai mult de 3 zile ; din acelaşi motiv este recomandabilă păstrarea caşetelor la adăpost de lumină.

Acţiunea iritantă locală este evidentă şi în administrarea parenterală (i.m.) a substanţei.

Injectarea i.m. produce dureri, tumefacţie locală, indurație, care retrocedează destul de repede după punerea în repaus a muşchiului respectiv. *Administrarea i.v.* de gluconat de chinidină (Quinaglut) poate produce dureri pe traiectul venei, iritaţie a endovenei, care poate evolua pînă la obstrucţia completă a lumenului.

Manifestările cardiovasculare sînt întîlnite cu o frecvenţă mică în timpul tratamentului cu chinidină, însă deoarece pot fi, uneori, foarte grave, este necesară atît cunoaşterea lor, cît şi a mecanismului prin care se produc. Astfel pot fi înlăturate multe dintre aceste efecte, prin evitarea asocierilor medicamentoase nocive în situaţia dată şi a luării măsurilor necesare, în vederea reducerii la minimum a accidentelor cardiovasculare.

În cursul tratamentului cu chinidină al diferitelor tulburări de ritm pot apărea : extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, cea din urmă putînd evolua pînă la fibrilaţie ventriculară, bloc atrioventricular complet şi diferite accidente tromboembolice.

Extrasistolele ventriculare apar cu frecvenţă mai mare decît celelalte tulburări de ritm provocate de chinidină. Ele apar la început rar, apoi frecvenţa lor poate creşte, anunţînd instalarea tahicardiei ventriculare. Deseori, ele dispar însă spontan, chiar în condiţiile continuării tratamentului.

Apariţia extrasistolelor se pare că se datoreşte, în mod paradoxal, dezvoltării unor focare ectopice ventriculare, secundare acţiunii deprimante asupra nodului sinuzal şi a celui atrioventricular.

Tahicardia, care apare, uneori, în timpul şi din cauza tratamentului cu chinidină, recunoaşte 2 mecanisme :

— transformarea fibrilaţiei atriale în flutter atrial, cînd, prin scăderea frecvenţei impulsurilor atriale, ventriculul devine capabil să răspundă la un număr mai mare de stimuli ; în acest caz, se poate instala, în mod brusc, tahicardie cu frecvenţă mare ;

— deprimarea activităţii nodului sinuzal şi a celui atrioventricular, concomitent cu scăderea capacităţii de conducere în ţesutul specific, pe care o exercită chinidina, poate produce, în cazul creşterii excitabilităţii ventriculare, tahicardie ventriculară. Eliberarea focarelor idioventriculare de sub controlul inhibitor normal, mai ales cînd excitabilitatea ven-

Scanned with OKEN Scanner

tricului este crescută, poate duce chiar la instalarea *fibrilației ventriculare.*

În producerea tahicardiei, alături de cele două mecanisme, mai intervine, într-o măsură mai mică și variabilă de la un caz la altul, acțiunea parasimpaticolitică pe care o exercită chinidina.

Tahicardia produsă prin primul mecanism descris poate fi prevenită prin administrarea prealabilă de digitală.

Oprirea bătăilor cardiace — stopul cardiac — împreună cu fibrilația ventriculară și cu accidentele tromboembolice constituie cauzele cele mai frecvente prin care se produce exitus în cursul tratamentului chinidinic.

Acțiunea deprimantă asupra centrilor contractili fiziologici pe care o exercită chinidina poate să fie atît de intensă, mai ales asupra nodului sinuzal, încît acesta să nu-și mai poată relua activitatea contractilă în timp util (pînă la preluarea conducerii de către centrii inferiori). În aceste cazuri, intervenția rapidă și manevrele complexe de reanimare pot duce la reluarea activității cardiace ; de cele mai multe ori, însă, acest accident este fatal.

Alteori se poate instala un *bloc complet atrioventricular :* în acest caz, reluarea activității contractile cardiace se face la scurt interval de la suprimarea activității nodului sinuzal. Pe măsură ce chinidina se metabolizează sau se elimină, scade și intensitatea deprimării sinuzale, nodul sinuzal reluîndu-și activitatea și preluînd controlul activității contractile cardiace.

Decompensarea cardiacă este, se pare, mai frecventă decît se consideră în prezent (sub 1‰ dintre bolnavii tratați). Scăderea forței de contracție a cordului (acțiunea inotrop-negativă) pe care o produce chinidina este cu atît mai marcată, cu cît aceasta este mai scăzută față de normal. Creșterea consumului de oxigen al fibrei miocardice poate agrava insuficiența cardiacă preexistentă sau poate precipita instalarea ei.

Accidentele tromboembolice pot fi întîlnite cu frecvență variabilă în timpul tratamentului cu chinidină al fibrilației atriale cronice. Revenirea bruscă la ritmul sinuzal normal, cu reluarea activității contractile a atriului, poate provoca detașarea de trombi parietali auriculari cu antrenarea lor în circulația generală și obstruarea diferitelor vase sanguine. Cînd sînt interesate organele vitale, consecințele sînt de gravitate mare sau chiar extremă, pe cînd interesarea vaselor periferice ale membrelor produce sindrom de ischemie acută periferică, cu prognostic relativ mai benign decît al primelor.

Pentru evitarea accidentelor tromboembolice, nu se recomandă chinidina sau se administrează cu prudență (singură sau asociată cu anticoagulante) în fibrilațiile atriale vechi.

Manifestările alergice se întîlnesc rar în practică și, în general, sînt de mică importanță, atît prin intensitatea lor, cît și prin dispariția spontană completă, chiar în condițiile continuării tratamentului. Acestea constau în : *edem angioneurotic, edem al mucoasei bronșice și bronșiolice,* însoțit de *bronșiolospasm,* în care caz realizează un tablou clinic de

astm bronșic ; s-au descris în mod excepțional *erupții cutanate* (eritematoase, papuloase, urticariene). *Febra medicamentoasă* a fost întîlnită rar și de mică importanță. Creșterea temperaturii este moderată, de 1—2°, și, de regulă, dispare după cîteva zile de tratament cu antipiretice și antihistaminice. Rareori ea este însoțită de alte manifestări alergice, caz în care durata sa se prelungește. Întreruperea tratamentului chinidinic timp de 5—7 zile este suficientă pentru suprimarea acestor manifestări, la reluare, asocierea sistematică a unui antihistaminic (de preferință prometazina = Romergan, care are și acțiune hipnotică) fiind capabilă să evite reapariția acestor tulburări.

Leucopenia și trombocitopenia, care au fost citate în literatură, sînt interpretate astăzi ca manifestări de sensibilizare, fiind produse prin autoanticorpi.

Cinconism. S-au descris cazuri de cinconism după administrarea dozelor obișnuite de 0,6—1,5 g/zi, care, cu toate că sînt foarte zgomotoase, nu ajung niciodată la gradul de intensitate al manifestărilor de acest fel produse de către chinină. Cinconismul constituie o formă de manifestare a hipersensibilizării organismului la cei doi alcaloizi izomeri, constînd într-un polimorfism simptomatic clinic.

a. *Tulburări nervoase :* auditive (țiuituri în urechi, scăderea acuității auditive, care poate merge pînă la surditate), vizuale (reducerea cîmpului vizual și a vederii colorate, care evoluează, uneori, chiar pînă la orbire = amauroză chininică).

Acestea se datoresc modificărilor vasculare pe care le produc alcaloizii chininici : congestie și hemoragie la nivelul labirintului și timpanului și constricția vaselor retiniene. În cazul surdității și al orbirii, se produc leziuni degenerative nervoase, care explică ireversibilitatea manifestărilor respective.

b. *Tulburări gastrointestinale* : grețuri, vărsături, dureri abdominale și diaree, produse atît prin iritația directă a mucoasei digestive, cît și prin mecanism central (în special primele două simptome).

c. *Modificări cutanate :* erupții papuloase, morbiliforme, urticariene, edem angioneurotic, creșterea temperaturii cutanate, transpirații abundente.

d. *Tulburări din partea sistemului nervos central :* cefalee, astenie, ascensiune termică, hiperexcitabilitate, confuzii, delir.

e. *Tulburări respiratorii :* deprimarea funcției respiratorii poate duce la oprirea respirației prin mecanism central ; deseori bolnavii fac accese de dispnee paroxistică expiratorie.

f. *Tulburări renale,* care pot evolua de la simple dureri lombare pînă la insuficiență renală.

g. *Tulburări hematologice,* constînd în anemie hemolitică acută și trombocitopenie ; dacă în producerea anemiei s-a incriminat un mecanism enzimatic — deficiența de glucoză 6-fosfat-dehidrogenază —, în producerea trombocitopeniei se pare că intervine un mecanism autoimun. Interesarea seriei trombocitare se pare că este specifică chinidinei, ea nefiind întîlnită în timpul tratamentului cu chinină.

Scanned with OKEN Scanner

După administrarea chinidinei manifestările de cinconism sînt de intensitate mică şi totdeauna complet reversibile, spre deosebire de chinină, la care s-au descris cazuri cu sfîrşit letal şi de sechele vizuale şi auditive.

Posibilitatea apariţiei accidentelor alergice în cursul tratamentului cu chinidină impune testarea sensibilităţii individuale. În acest sens administrarea unei doze iniţiale de 0,20 g administrată *per os* şi urmărirea răspunsului individual timp de 30—60 de minute este de mare importanţă, fiind capabilă să declanşeze o serie de manifestări care atrag atenţia asupra unei evêntuale hipersensibilizări la medicament. Dacă nu apare nici o manifestare revelatoare a unui proces alergic, atunci se poate continua administrarea medicamentului în doze şi cu periodicitatea impusă de indicaţia clinică. În orice caz, dozele de peste 1,5 g/24 de ore sînt frecvent generatoare de accidente toxice şi chiar de manifestări de cinconism. În acest sens, Farmacopeea română prevede ca doză maximă pentru 24 de ore 1,5 g.

În utilizarea terapeutică a chinidinei se va ţine seamă de cîteva caracteristici ale acţiunii substanţei, şi anume :

— Hiperpotasemia acţionează sinergic cu chinidina, atît în ceea ce priveşte acţiunea principală, cît şi efectele secundare nedorite ; hipopotasemia acţionează în sens invers.

— Chinidina cumulează în organism, după 5—6 zile de tratament realzîndu-se concentraţii constante active (6—8 mg/1 000 ml sînge) ; administrarea de doze mari după stabilirea acestui echilibru poate duce la apariţia manifestărilor toxice.

— Scăderea presiunii sanguine cu mai mult de 20 mm Hg, a frecvenţei cardiace cu 25 de contracţii/min. şi lărgirea complexului *QRS* peste 25% faţă de valorile iniţiale, constituie semne de supradozare chinidinică, care impun întreruperea tratamentului.

SUBSTANŢELE BLOCANTE ALE RECEPTORILOR β-ADRENERGICI

Substanţe relativ recent introduse în terapeutica unor tulburări de ritm, îşi datoresc acţiunea capacităţii lor de a preveni sau diminua unele dintre efectele stimulării simpatice, acţionînd competitiv cu catecolaminele (adrenalină, noradrenalină).

Structura chimică a substanţelor blocante ale receptorilor β-adrenergici este foarte apropiată de aceea a substanţei stimulante-tip a receptorilor respectivi, şi anume izopropilnoradrenalina (Izuprel, Izoproterenol). Dintre cele 3 substanţe care s-au dovedit a avea acţiune β-blocantă : diclorizoproterenolul, pronetalolul (Alderlin, Netalid) şi propranololul (Inderal, Avlocardil), numai ultimul este folosit curent în terapeutică. În ultimul timp, se tinde să se includă în această clasă de substanţe şi butil-simpatolul (Vasculat, Butedrin).

Reducerea travaliului cardiac, atît în repaus, cît şi la efort, cu scăderea corespunzătoare a consumului de oxigen de către miocard, ca şi acţiunea deprimantă de tip chinidinic pe care o exercită asupra pro-

prietăților fundamentale ale fibrei miocardice sînt caracteristici care justifică utilizarea acestui tip de medicamente în tratamentul aritmiilor cardiace.

Totuși accidentele care pot apărea în timpul administrării substanțelor blocante β-adrenergice impun mult discernămînt în administrarea lor și urmărirea atentă a evoluției bolnavului. De altfel, din cauza efectelor secundare nedorite, în terapeutică se utilizează, practic, numai propranololul, a cărui acțiune toxică este cea mai redusă.

În timpul tratamentului cu substanțe β-blocante pot apărea tulburări din partea aparatului digestiv, cardiovascular, respirator, tulburări neuropsihice și alergice. Dintre acestea, cele mai severe sînt cele datorite acțiunilor farmacodinamice specifice blocării receptorilor β-adrenergici.

Manifestări digestive pot apărea destul de frecvent în cursul tratamentului cu propranolol (circa 2% dintre bolnavi), însă nu sînt de importanță mare, încît să pună problema reducerii dozelor sau a întreruperii administrării substanței. Bolnavii au *grețuri* și mai rar *vărsături și diaree*. S-a constatat că acestea apar mai ales în tratamentele de lungă durată și cu doze mari. Ele scad mult în intensitate prin fracționarea dozei zilnice în mai multe prize și dacă medicamentul se administrează după masă (sînt mai frecvente dacă se ia medicamentul pe stomacul gol), cu toate că administrarea înaintea meselor asigură o resorbție aproape completă a substanței.

Manifestările digestive recunosc un mecanism iritativ în producerea lor, și anume acțiunea iritantă locală pe care o exercită substanța asupra mucoasei gastrice și intestinale (intestinul subțire și colonul).

Manifestările cardiovasculare sînt mult mai serioase decît cele digestive, ele necesitînd, pe lîngă precauții speciale, și tratament adecvat pentru combaterea lor, cît și suprimarea administrării (cel puțin pentru un timp) a medicamentului.

Hipotensiunea arterială, mult mai frecventă după administrarea i.v. a substanței, este întîlnită și în timpul tratamentului pe cale orală. În acest din urmă caz, scăderea tensională se instalează lent, este moderată (20—30 mm Hg), interesînd în special presiunea sistolică. După administrarea parenterală (i.v.), mai ales dacă se introduce repede, pronetalolul poate produce scăderea importantă a presiunii arteriale, putînd evolua pînă la colaps cardiovascular.

Mecanismul prin care se produce hipotensiunea arterială în timpul tratamentului cu propranolol este complex. Ea este consecința scăderii debitului cardiac (în cea mai mare parte) și scăderii rezistenței vasculare periferice; scăderea tensională este proporțională cu scăderea debitului cardiac.

În cazul în care presiunea sanguină scade mult, dacă are tendință la colaps sau dacă s-a instalat colapsul, se va administra atropină pe cale orală sau parenterală (s.c., i.m., i.v.), în funcție de caz. În cazurile ușoare, acest tratament este suficient și administrarea pronetalolului poate fi continuată. În cazurile în care presiunea sanguină scade la valori care pot declanșa o serie de tulburări, atunci întreruperea trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentului se impune. După redresarea tensională se poate relua administrarea pronetalolului după o pauză de 5—7 zile, în doze progresive.

Nu se recomandă în aceste cazuri adrenalina, deoarece substanţele β-blocante inversează acţiunea vasodilatatoare a mediatorilor chimici simpatici (adrenalina, noradrenalina) asupra vaselor coronare, accentuînd un eventual deficit de irigare coronariană preexistent sau declanşîndu-l cu această ocazie.

Bradicardia este destul de des întîlnită la bolnavii care urmează acest tratament, însă numai rarerori este supărătoare. Cînd se însoţeşte de manifestări clinice (stare de slăbiciune) şi de hipotensiune arterială marcată, atunci trebuie luată în consideraţie şi suprimată administrarea substanţei pentru un timp. Pentru grăbirea dispariţiei acestui efect secundar nedorit se recomandă, ca şi în cazul hipotensiunii, administrarea de atropină în doze de 1—3 mg/24 de ore, timp de cîteva zile, în funcţie de caz.

Raţiunea administrării atropinei este în funcţie de mecanismul de producere al bradicardiei.

Propranololul are acţiune cronotrop-negativă importantă, produsă prin deprimarea nodului sinuzal şi dromotrop-negativă prin scăderea permeabilităţii căilor de conducere atrioventriculare. Atropina, blocînd efectele excitării vagului, contribuie la revenirea spre normal a echilibrului vagosimpatic perturbat de pronetalol; astfel, predominanţa relativă parasimpatică produsă prin acţiunea β-simpaticolitică a propranololului este contracarată de atropină, care scade tonusul nervului vag.

Decompensarea cardiacă se poate constata la bolnavii cu tulburări de ritm, la care cordul se află la limita compensării, după cîteva zile de tratament cu propranolol.

Substanţele β-blocante ale receptorilor adrenergici suprimînd suportul simpatic al activităţii contractile cardiace pot accentua dezechilibrul funcţional între necesităţile organismului şi activitatea cardiacă, ducînd la instalarea insuficienţei cardiace. În plus, intervin şi acţiunile inotrop şi tonotrop negative pe care le au aceste sbustanţe. De asemenea, creşterea consumului de oxigen de către fibra miocardică pe care substanţele β-blocante o produce uneori (prin creşterea dimensiunilor ventriculare în timpul activităţii fizice şi prin alungirea perioadei de evacuare sistolică a ventriculului) contribuie, într-o anumită măsură, la precipitarea sau agravarea insuficienţei cardiace.

Blocarea receptorilor β-adrenergici poate duce, prin deprimarea contractilităţii ventriculare, la creşterea presiunii în mica circulaţie şi, în cazul în care această acţiune este intensă, la instalarea edemului pulmonar acut.

Digitalizarea prealabilă a bolnavilor reduce foarte mult riscul decompensării cardiace la bolnavii la limita compensării care primesc tratament cu propranolol.

Manifestările respiratorii sînt destul de frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu substanţe β-blocante adrenergice. Ele constau în *accese de dispnee paroxistică expiratorie,* care, în cazul dozelor mari

și în administrările de lungă durată, se pot permanentiza, realizînd tabloul clinic al astmului bronșic sau chiar al unei *stări astmatice.*

Pentru acest motiv, acest tip de medicație este contraindicat la bolnavii cu manifestări bronșiolospastice (astm bronșic, bronșite cronice cu manifestări astmatiforme). La nivelul musculaturii bronșiolice, efectele de tip β se caracterizează prin relaxarea musculaturii Reissessen. Blocarea activității acestor receptori de către substanțele β-blocante adrenergice va produce bronșioloconstricție, cu corolarul său clinic, dispnee (în accese sau continuă), în funcție de doză și de durata tratamentului.

Acest efect este absent sau foarte slab la omul normal și este cu atît mai marcat, cu cît bolnavul respectiv are tendința la bronșiolospasm.

Manifestările neuropsihice sînt întîlnite cu frecvență relativă, dar numai rareori sînt atît de importante, încît să necesite întreruperea tratamentului, cînd acestea sînt grave, medicația trebuie suprimată.

Pot apărea *cefalee, astenie fizică și psihică, insomnii, halucinații,* uneori putînd ajunge pînă la *stări depresive.*

Aceste manifestări de intensitate și gravitate mare apar numai după tratamentele de lungă durată și în cele care se folosesc doze mari. Ele pot fi în legătură cu perturbările funcționale ale sistemului nervos central produse de blocarea efectelor β ale mediatorilor chimici simpatici sub influența tratamentului cu substanțe β-blocante adrenergice.

În cele mai multe cazuri, suprimarea tratamentului este suficientă pentru a duce la dispariția tuturor manifestărilor neuropsihice în 5—7—10 zile. Nu este obligatoriu ca reluarea administrării să fie urmată de reapariția acestor tulburări. În orice caz, se impune multă prudență, cînd se decide reluarea tratamentului la acești bolnavi.

Tulburări vizuale, în afara halucinațiilor (percepții fără obiect), descrise ca fiind în legătură cu medicația β-blocantă, merită să fie urmărite, în cazul în care apar, și evitată o posibilă interesare a nervilor optici (constatată în cazul inhibitorilor monoaminooxidazei, de exemplu).

Manifestările alergice sînt posibile în timpul tratamentului cu acest tip de medicație, însă sînt rare și de mică importanță, dispărînd spontan chiar în condițiile continuării tratamentului. S-au descris *erupții cutanate:* eritematoase, papuloase, pruriginoase, localizate sau cu extindere mai mare, care pot apărea în primele 2 zile de la începerea tratamentului și care dispar chiar înaintea întreruperii administrării propranololului. Dacă, totuși, persistă mai mult de 3—4 zile și sînt supărătoare, mai ales prin prurit, se recomandă administrarea de substanțe antihistaminice.

În utilizarea terapeutică a propranololului se va ține seamă de faptul că substanța potențează acțiunea insulinei și a sulfamidelor hipoglicemiante; în aceste cazuri este necesară reducerea dozelor acestora și urmărirea atentă a bolnavului, în vederea prevenirii accidentelor hipoglicemice.

Substanțele blocante ale receptorilor β-adrenergici sînt utile în tratamentul unor tulburări de ritm, rezultatele fiind bune, cînd se res-

Scanned with OKEN Scanner

pectă indicaţiile (tahicardiile atriale, tulburările de ritm produse prin supradozare digitalică, feocromocitomul) şi cînd se folosesc doze medii, care evită sau reduc la minimum efectele secundare nedorite.

AJMALINA
(Giluritmal)

Alcaloid extras din *Rauwolfia serpentina,* are o gamă largă de acţiuni între care predomină acţiunea simpaticolitică şi cea antiaritmică de tip chinidinic. În utilizarea terapeutică, ajmalina are, faţă de chinidină, avantajul că acţiunea deprimantă asupra fibrei miocardice este mult mai redusă, fapt care îl conferă acesteia superioritate în tratamentul artimiilor care evoluează pe fond de insuficienţă cardiacă. Pentru acţiunile sale, substanţa îşi găseşte indicaţia în toate cazurile cu răspuns favorabil la chinidină şi procainamidă.

Efectele secundare nedorite produse de ajmalină sînt puţin importante; ele interesează aparatul cardiovascular şi sistemul nervos central.

Manifestările cardiovasculare reprezintă exagerarea acţiunii simpaticolitice (hipotensiunea arterială) sau a acţiunii batmotrope negative (tulburări de ritm).

Scăderea presiunii arteriale este, la dozele medii folosite în tratamentul diferitelor tulburări de ritm, puţin importantă şi apare după 7—10 zile de la începerea tratamentului. Scăderea tensională interesează atît presiunea sistolică, cît şi cea diastolică, în general constatîndu-se scăderi de 10—20 mm Hg faţă de valorile iniţiale; rareori s-au constatat scăderi mai mari. Durata acestei acţiuni este în funcţie de durata de metabolizare şi eliminare a substanţei din organism, în medie 7—10 zile; presiunea arterială poate reveni la valorile iniţiale şi mai devreme, începînd din ziua a 3-a după întreruperea tratamentului cu ajmalină.

Această acţiune este în parte asemănătoare ca mecanism de acţiune cu cea produsă de rezerpină. Cu toate că are origine comună şi structură chimică foarte apropiată, ajmalina se deosebeşte de rezerpină prin acţiunea excitantă centrală, prin acţiunea antiaritmică foarte marcată şi prin cea hipotensoare redusă.

În mecanismul de producere a hipotensiunii arteriale produsă de ajmalină intervine, aproape în exclusivitate, acţiunea simpaticolitică a substanţei. Scăderile tensionale la dozele terapeutice nu sînt atît de mari, deoarece, în parte, acest efect este contracarat de acţiunea excitantă centrală, care are tendinţa să crească presiunea sanguină. Fiind de mică importanţă, niciodată nu ridică problema întreruperii tratamentului sau a unei medicaţii speciale.

Tulburări de ritm pot apărea, în mod paradoxal, în cursul tratamentului cu ajmalină al diferitelor aritmii. Acţiunea deprimantă asupra funcţiei de excitabilitate a fibrei miocardice, asociată cu îngreuierea conducerii influxului nervos prin fasciculul Hiss, poate duce la

Scanned with OKEN Scanner

instalarea unui *bloc atrioventricular complet*. Întrucît acțiunea batmotropă negativă nu este niciodată atît de intensă ca cea produsă de chinidină, instalarea ritmului idioventricular se face repede, în timp util, astfel încît ajmalina nu produce stop cardiac.

Nu s-au citat pentru ajmalină alte tulburări de ritm (extrasistole ventriculare, tehicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară) care pot apărea în timpul tratamentului cu chinidină.

Manifestările neuropsihice sînt întîlnite frecvent în timpul tratamentului cu ajmalină, însă fiind de mică intensitate ele pot trece, de cele mai multe ori, neobservate. Astfel, bolnavii care urmează acest tratament pot avea *insomnii, somn agitat, hiperexcitabilitate psihomotorie*. Aceste simptome traduc o acțiune stimulantă asupra sistemului nervos central. Uneori această acțiune nu este evidentă, deoarece bolnavii care primesc ajmalină, de regulă, primesc și medicație sedativ-hipnotică, care diminuează efectul excitant central.

Întrucît manifestările neuropsihice nu ridică probleme deosebite de tratament, nu se ridică problema suprimării administrării substanței sau reducerii dozelor. Asocierea, de la început, a unei medicații sedative a sistemului nervos central (tranchilizante, neuroplegice, hipnotice), concomitent cu ajmalina, evită apariția manifestărilor care traduc acțiunea excitantă centrală a acesteia.

SPARTEINA

Alcaloid din *Spartium scoparium*, sparteina are acțiune antiaritmică de tip chinidinic, avînd avantajul că nu influențează consumul de oxigen al fibrei miocardice și nu are acțiune inotrop-negativă. Sparteina are acțiune inotrop-pozitivă, fapt pentru care s-a folosit mult timp înainte, și se mai folosește și astăzi încă în unele situații patologice, ca tonicardiac minor. Acțiunea antiaritmică se exercită predominant asupra excitabilității nodului sinuzal; scăderea excitabilității este cu atît mai evidentă, cu cît aceasta este mai crescută: extrasistole atriale și ventriculare, tahicardie sinuzală, tahicardie paroxistică, în special supraventriculară. În cazul în care excitabilitatea miocardică este crescută prin digitală, sparteina readuce la normal excitabilitatea, făcînd să dispară extrasistolele sistematizate sau cele nesistematizate.

În tratamentul tulburărilor de ritm, apărute prin supradozare digitalică, sparteina își justifică indicația, atît pentru acțiunea batmotrop-negativă, cît și pentru creșterea forței de contracție a miocardului, cu atît mai mult cu cît, în aceste cazuri, medicația tonicardiacă este întreruptă.

La dozele folosite curent (100 mg o dată; 200—300 mg/zi), substanța este bine tolerată local și general.

Ca *efecte secundare nedorite* pot fi interpretate, în funcție de caz, acțiunea stimulantă asupra musculaturii netede uterine și acțiunea de tip nicotinic. Dacă aceasta din urmă este puțin importantă, acțiunea ocitocică poate fi dăunătoare în cazul utilizării sparteinei în scop anti-

Scanned with OKEN Scanner

aritmic la gravide, la care, în ultimele două luni ale sarcinii, poate declanşa prematur travaliul.

Cu toate că efectele secundare nedorite sînt minime, că acţiunea antiaritmică este completată cu acţiunea tonicardiacă, sparteina nu este folosită pe măsura valorii sale terapeutice. Pe lîngă diferitele tulburări de ritm, sparteina este de un real folos în restabilirea excitabilităţii miocardice crescute prin supradozare digitalică, caz în care are o dublă acţiune : antiaritmică şi tonicardiacă.

CORONARODILATATOARE

DERIVAŢI DE TEOFILINĂ

Foarte mult utilizaţi în tratamentul afecţiunilor cardiovasculare, derivaţii de teofilină îşi justifică numai în parte larga lor utilizare terapeutică ; pe de altă parte, ei nu sînt suficient utilizaţi pe măsura valorii lor terapeutice. Astfel sînt cvaziuniversal folosiţi în tratamentul insuficienţei cardiace şi al insuficienţei coronariene, situaţii patologice în care acţiunea lor coronarodilatatoare este minimă, dacă nu chiar discutabilă, şi sînt foarte puţin folosiţi pentru acţiunea lor spasmolitică, în special asupra musculaturii netede a căilor biliare.

Cu toate că, în comparaţie cu numărul mare de tratamente efectuate cu teofilină şi derivaţii săi, accidentele terapeutice sînt relativ rare, cunoaşterea efectelor secundare nedorite ale acestora permite luarea unor măsuri care sînt la îndemîna oricui, în vederea reducerii la minimum a acestora.

În general, efectele secundare nedorite ale tuturor preparatelor pe bază de teofilină sînt legate de acţiunea iritantă locală, sau de exagerarea acţiunii lor principale exercitată asupra S.N.C. şi asupra aparatului cardiovascular.

Tulburările digestive sînt cele mai frecvente efecte nedorite ale teofilinei şi derivaţilor săi. Ele constau în *greţuri, dureri abdominale* (în general în etajul superior), *vărsături.* Acestea apar, în general, după cîteva zile de la începerea tratamentului şi se accentuează progresiv, pe măsura continuării administrării. Frecvenţa cea mai mare a manifestărilor digestive se întîlneşte în cazul administrării orale a acestor derivaţi ; în cazul administrării parenterale (i.v.), apar, uneori, mai ales cînd introducerea substanţei se face prea repede, vărsături, care sînt expresia acţiunii excitante exercitată de teofilină asupra centrului vomei din bulb. Acţiunea iritantă digestivă a teofilinei se datoreşte structurii sale purinice, toate bazele purinice folosite în terapeutică (cafeina, teobromina, teofilina) avînd acest efect secundar nedorit. Iritaţia glandelor secretorii gastrice se traduce prin creşterea cantităţii de suc gastric şi, corespunzător, a puterii sale clorhidropeptice. De altfel, folosirea cafeinei a fost preconizată ca prînz de probă de către Roth, în 1951, tocmai pentru această acţiune. Cu toate că acţiunea iritantă digestivă a cafeinei se consideră puţin superioară celorlalte

purine, practic, însă, ea — ca efect secundar nedorit în cazul folosirii acestor substanţe — este asemănătoare. În cazul teofilinei, s-a considerat că acest efect secundar poate fi diminuat prin asocierea cu alte substanţe. Întrucît teofilina este un alcaloid şi, ca toţi alcaloizii, este foarte puţin solubilă în apă, s-a căutat ca prin diferite asocieri sau prin realizarea unor săruri ale alcaloidului, teofilina să fie solubilă, deci activă, iar acţiunea iritantă cît mai redusă. Astfel asocierea cu derivaţi aminici : teofilin-etilen-diamina (Miofilin, Eufilin, Carena), teofilin-metilglucozamina (Glucofilin), cu diferiţi acizi : teofilin-glicinat de sodiu, teofilin-acetat de sodiu, nicotinatul de teofilină (Complamin) a dus la reducerea acţiunii iritante digestive, însă în măsură foarte mică. Mai mult s-a redus această acţiune, prin diferite modificări în structura nucleului purinic, ca : oxietil-oxipropil-teofilina ; în aceeaşi măsură, s-a redus însă şi acţiunea principală. Cercetarea diferitelor săruri de teofilină a dus la constatarea că teofilinatul de colină conferă solubilitate mai mare, absorbţie mai bună şi acţiune iritantă digestivă mai mică. Cu toate că este superior teofilin-etilen-diaminei, teofilinatul de colină nu este încă apreciat ca atare. Prepararea de către industria noastră de medicamente a acestui derivat constituie o realizare în acest sens.

Acţiunea iritantă digestivă este mult redusă, dacă preparatele de teofilină se administrează după masă, preferabil cu 100—150 ml lapte, fiecare priză. De asemenea, prepararea în capsule cheratinizate, enterosolubile, evită, în cea mai mare parte, acest efect secundar nedorit. Aceste precauţii trebuie luate mai ales la bolnavii cu gastrite, gastroduodenite, ulcer, la care trebuie evitată — pe cît posibil — iritaţia digestivă medicamentoasă.

Tulburările cardiovasculare apar mai rar decît cele digestive, însă trebuie cunoscute în vederea prevenirii lor şi a interpretării corecte în cazul apariţiei lor.

a) *Modificări ale frecvenţei cardiace* pot apărea relativ frecvent în cursul tratamentului cu derivaţi teofilinici : acestea pot fi : *bradicardie,* prin stimularea nucleilor bulbari ai vagului, sau *tahicardie,* prin acţiunea directă asupra miocardului. De cele mai multe ori, se produce tahicardie. Uneori, pot apărea şi *tulburări de ritm,* produse prin acţiunea batmotrop-pozitivă pe care o exercită bazele xantice (cafeina avînd, din acest punct de vedere, acţiunea cea mai puternică), evoluînd cu *tahicardie sinuzală* şi *aritmie extrasistolică,* cu modificări corespunzătoare electrocardiografice. Acestea se manifestă pe plan subiectiv prin senzaţia de palpitaţii cu ritm rapid, senzaţia de oprire a inimii etc.

b) *Durerile precordiale polimorfe,* care pot lua, uneori, caracterele *acceselor anginoase* (condiţii de apariţie, localizare, iradiere, durată etc.) se datoresc acţiunii complexe a teofilinei asupra inimii. Acţiunea stimulantă directă asupra miocardului, tradusă prin creşterea frecvenţei şi forţei de contracţie, cu creşterea consecutivă a debitului cardiac, asociată cu stimularea metabolismului miocardic şi creşterea consumului de oxigen al fibrei miocardice sînt factori care determină răspunsul inimii la derivaţii teofilinici. Astfel predominanţa

Scanned with OKEN Scanner

acțiunilor inotrop- și cronotrop-pozitive, contribuie, alături de tonicardiace, la compensarea insuficienței cardiace. Creșterea disproporționată a consumului de oxigen al fibrei miocardice poate duce la accentuarea unui deficit preexistent de irigare coronariană și la apariția acceselor de *angor pectoris*. De altfel, acestea, împreună cu rezultatele inconstante în experimentul pe animale, au făcut ca un mare număr de autori să considere îndoielnică acțiunea coronarodilatatoare a teofilinei.

c) *Scăderea presiunii sanguine* poate fi întîlnită uneori în timpul tratamentului cu teofilină, dar numai după administrarea i.v. a substanței. În general, presiunea arterială este puțin influențată de către teofilină (ca, de altfel, de toate bazele xantice), modificările tensionale fiind rezultatul acțiunii complexe a substanței: stimularea directă a miocardului și a centrilor vasomotori (care tinde să crească tensiunea) și vasodilatația periferică musculotropă cu stimularea centrală a vagului, care tinde să o scadă. După introducerea i.v. a teofilinei se constată, uneori, scăderi bruște tensionale, care au durată scurtă, de 10—30 de minute, după care presiunea arterială revine la valorile inițiale.

Mecanismul de producere al acestui efect secundar nu este lămurit. Se consideră că este vorba fie de acțiunea deprimantă a dozelor mari asupra miocardului, fie de precipitarea alcaloizilor purinici în sînge, în condițiile realizării unor concentrații locale mari.

Introducerea i.v. lentă (5—10 minute) a conținutului unei fiole poate preveni, în majoritatea cazurilor, acest accident. Administrarea i.v. numai în decubit a teofilinei și respectarea clinostatismului timp de 10—20 de minute ulterior fac ca eventuala scădere tensională să nu se manifeste clinic, bolnavul putînd nici să nu o sesizeze.

Tulburările nervoase se întîlnesc relativ des, dar, nefiind de intensitate mare, pot trece deseori neobservate. Astfel, mai ales după administrarea i.v., pot apărea: *amețeli, cefalee, irascibilitate, insomnie*. Apariția mai frecventă a acestor accidente în tratamentele ambulatorii decît în cazul tratamentului efectuat în spital poate fi pusă pe seama faptului că bolnavii spitalizați primesc, de cele mai multe ori, medicație sedativă-hipnotică ce anihilează efectele excitante cerebrale exercitate de teofilină și derivații săi.

Pentru evitarea acestor efecte, în cazul folosirii dozelor medii și mari de teofilină, se pot repartiza în 2 prize zilnice — dimineața și la prînz —, evitîndu-se administrarea teofilinei seara, deoarece bolnavii vor avea insomnie. Dacă totuși, este necesar să se administreze seara, obligatoriu se va asocia un hipnotic în doze curente. Folosirea teofilinei pe cale orală în doze de 300 mg/zi, în 3 prize, chiar dacă ultima este luată seara, nu produce, de regulă, insomnie.

După administrarea i.v. rapidă a dozelor de 0,25 g, s-au citat cazuri mortale, datorită creșterii excitabilității miocardice care a produs fibrilație ventriculară.

Toleranța. S-a descris apariția toleranței pentru efectul vasodilatator al teofilinei, care apare după 2—4 săptămîni de tratament. Întrucît, în general, tratamentul cu derivați de teofilină este de lungă durată —

putînd dura toată viața — este necesar să se alterneze curele de teofilină cu alte coronaro- sau vasodilatatoare, la reluarea tratamentului sensibilitatea vasculară la teofilină revenind la normal.

NITRIȚI

Iritația digestivă, caracterizată prin *grețuri și vărsături,* întîlnite relativ frecvent în timpul tratamentului cu nitriți (în special nitritul de sodiu, în administrare orală), se datorește acțiunii iritante locale asupra mucoasei gastrointestinale. Dovada acestui mecanism o constituie și faptul că administrarea i.v. a nitritului de sodiu este lipsită de acest efect, iar existența nitriților în intestin produce accelerarea tranzitului intestinal.

Cefaleea este efectul secundar nedorit cel mai frecvent întîlnit și primul, de altfel, care apare în timpul tratamentului cu nitriți. Apare la foarte scurt timp de la administrare și durează încă un timp după epuizarea efectului vasodilatator coronarian. În cazul folosirii nitriților cu acțiune de scurtă durată (nitroglicerina, nitritul de amil), durata este de ordinul minutelor, iar după utilizarea tetra- și pentanitroeritrolului (Pentalong, Pentril) ea poate fi de ordinul orelor.

Cafaleea, care la început este pulsatilă, se datorește vasodilatației cerebrale, iar ulterior este permanentă, însoțită de senzația de congestie a capului, ceea ce traduce creșterea presiunii lichidului cefalorahidian.

Modificări oculare pot fi întîlnite uneori în cursul tratamentului cu nitriți. Astfel pot apărea *tulburări vizuale,* caracterizate prin apariția unor *halouri luminoase* de culoare galbenă la interior și albastră la exterior, în jurul obiectelor întunecate, cînd acestea sînt privite pe un fond luminos. Tulburările de vedere se datoresc efectului nitriților asupra circulației retiniene.

Alt efect secundar nedorit, care poate, în anumite situații, să contraindice administrarea nitriților, este *creșterea presiunii intraoculare,* fapt ce impune administrarea cu prudență la glaucomatoși sau înlocuirea cu alte substanțe coronarodilatatoare.

Manifestări cardiovasculare. *Scăderea debitului coronarian,* constatată în cazul utilizării dozelor mari și repetate de nitriți, se produce — în ciuda acțiunii coronarodilatatoare — prin acumularea excesivă a sîngelui în vasele postarteriolare. Aceasta are ca urmare scăderea întoarcerii venoase, după care se produce scăderea presiunii sanguine coronare și a debitului cardiac.

Colapsul poate apărea în cazul dozelor mari sau al dozelor medii repetate la intervale scurte. Cu toate că apare ca un accident legat de dozele mari de nitriți, colapsul poate apărea și la doze foarte mici (0,25—0,50 mg). Debutează cu grețuri, vărsături, astenie marcată, stare de neliniște și anxietate, paloarea accentuată a tegumentelor și mucoaselor, hipotensiune arterială, care evoluează pînă la prăbușire tensională.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul prin care nitriţii produc colaps vascular periferic este complex : congestia postarteriolară, scăderea tonusului pereţilor venoşi şi creşterea rezistenţei arterelor periferice.

Toleranţa este întîlnită în toate cazurile cînd se folosesc nitriţi cu durată scurtă de acţiune şi relativ frecvent în cazul nitriţilor cu acţiune de lungă durată. Caracteristic pentru această clasă de substanţe este toleranţa încrucişată, care poate îngreuna formularea diagnosticului. Toleranţa începe din primele zile, cînd, pentru a obţine acelaşi efect, sînt necesare doze din ce în ce mai mari şi se accentuează progresiv, ajungînd ca după 2—3 săptămîni de administrare să fie nevoie de doze care, în alte condiţii, produc accidente (colapsul sau methemoglobinemia fiind cele mai grave). Întreruperea tratamentului cu nitriţi, înlocuirea acestora cu alte coronarodilatatoare şi reluarea după 1—2 săptămîni sînt măsuri capabile să restabilească sensibilitatea iniţială la medicament. Instalarea toleranţei se face într-o anumită ordine, întîi pentru cefalee şi, după un timp, pentru acţiunea hipotensivă a medicamentului. Aceasta constituie un mare avantaj, atît pentru bolnavii care urmează acest tratament, cît şi pentru personalul din fabricile de armament care îşi pot astfel desfăşura activitatea în condiţii normale. Mai mult, aceştia din urmă, pentru a-şi păstra toleranţa şi în perioadele în care nu lucrează (boală, concediu, deplasări) se freacă pe tegumente cu nitroglicerină, astfel putînd suporta fără nici un inconvenient reintrarea în mediul cu nitriţi.

Methemoglobinemia este accident de mare gravitate, dar rar întîlnit în timpul tratamentului cu nitriţi administraţi în vederea acţiunii coronarodilatatoare. Acest efect secundar nedorit se datoreşte acţiunii ionului nitrit de a transforma hemoglobina în methemoglobină. Dacă concentraţia iniţială a hemoglobinei era normală, methemoglobinemia produsă sub influenţa nitriţilor poate rămîne fără manifestări clinice ; dacă era importantă, însă, şi dacă bolnavul avea şi un grad de anemie preexistentă, această tulburare putea deveni evidentă. În acest caz, se produce accentuarea anemiei şi se poate instala cianoza. Aceasta reprezintă una din situaţiile în care bolnavii anemici fac pseudocianoză, deoarece rareori, se realizează la aceştia creşterea concentraţiei sanguine a hemoglobinei reduse peste 5 g la 100 ml sînge.

Tratament

Cefaleea, care atunci cînd este supărătoare pentru bolnav poate îngreuna conducerea tratamentului, poate fi preîntîmpinată prin administrarea de amine simpaticomimetice (amfetamină, benzedrină) în cantităţi mici. În acest caz, trebuie avute în vedere efectele secundare ale acestui grup de medicamente care, atunci cînd sînt administrate fără mult discernămînt, pot fi mult mai neplăcute pentru bolnav decît cefaleea.

Accidentele oculare — declanşarea unei crize de glaucom sau agravarea unuia preexistent — pot fi evitate, dacă înainte de administrarea nitriţilor ne informăm asupra eventualei existenţe a acestei afecţiuni oftalmologice la bolnavul respectiv. În orice caz, nu este lipsită de

Scanned with OKEN Scanner

valoare palparea polului anterior al ochiului înainte de a recomanda tratamentul cu nitriți, deoarece se poate decela hipertensiunea intraoculară chiar și de către un nespecialist.

În vederea evitării efectelor vasculare nedorite, nu se vor utiliza dozele mari și repetate care pot accentua deficitul de irigare coronariană, putînd duce la instalarea unui infarct miocardic hemodinamic. Pentru prevenirea acestor accidente se va căuta să se alterneze nitriții cu alte substanțe coronarodilatatoare, fapt ce permite un tratament intermitent, cu reducerea dozelor la reluarea unei noi cure.

În cazul declanșării *colapsului vascular*, se va căuta să se asigure întoarcerea venoasă prin mișcări pasive ale extremităților, poziția declivă a capului și, în cazul cooperării bolnavului, prin mișcări respiratorii ample.

Utilizarea medicamentelor vasoactive (adrenalină, noradrenalină, hipertensină etc.) este nu numai nefolositoare, dar și dăunătoare. Prin spasmul arteriolar pe care îl produc, ele agravează și mai mult condițiile hemodinamice, și așa precare, din colapsul nitritic.

Methemoglominemia impune întreruperea tratamentului cu nitriți, după care, în funcție de caz, se va administra oxigen sau soluție de albastru de metilen i.v., în vederea transformării Fe^{+++} al methemoglobinei în F^{++}.

O dată apărut acest accident, se va evita administrarea ulterioară a nitriților, utilizîndu-se alte coronarodilatatoare, bolnavii rămînînd, în general, mult timp sensibili la această grupă de medicamente.

INHIBITORI AI MONOAMINOOXIDAZEI

Restrîngerea utillizării clinice a inhibitorilor de monoaminooxidază (IMAO) numai la două situații — ca antidepresivi în neuropsihiatrie și antialgici în unele forme clinice de insuficiență coronariană cu manifestări predominant dureroase — a scăzut foarte mult și incidența efectelor secundare nedorite ale acestora. Totuși, incidentele și accidentele imputabile acestui tip de medicație merită să fie cunoscute, întrucît majoritatea pot fi evitate, iar în cazul apariției lor, pot fi diminuate.

Cunoașterea mecanismului acțiunii IMAO — inhibarea monoaminelor endogene [5-hidroxitriptamina și catecolaminele (adrenalina, noradrenalina și produșii lor de degradare)], cu acumularea acestora în sînge și la nivelul sistemului nervos central — poate contribui, în foarte mare măsură, la evitarea accidentelor secundare nedorite ale acestei clase de medicamente.

Deoarece inhibarea monoaminooxidazei (MAO) este, practic, ireversibilă și refacerea ei necesită un timp îndelungat, în timpul tratamentului și încă 3—4 săptămîni după încetarea acestuia, sînt contraindicate :

— *alimentele care conțin amine presoare*, care au capacitatea de a potența pe cele endogene aflate în exces [berea, vinul, heringii în saramură, ciocolata, ficatul de pui, fasolea lată, bobul, brînza învechită

Scanned with OKEN Scanner

sau brînza Roquefort (sindrom al brînzei)]. În mod normal, alimentele şi băuturile bogate în amine presoare nu exercită nici un efect important cardiovascular, deoarece acestea sînt inactivate de către monoaminoxidază în tubul digestiv şi în ficat ;

— *medicamentele care potenţează acţiunea monoaminelor biogene* dintre care mai importante sînt :

adrenalina, noradrenalina, efedrina, aminele de trezire (amfetamina, benzedrina), care sînt amine vasopresoare ;

rezerpina, care acţionînd prin mecanism simpaticolitic central şi periferic (împiedică depozitarea noradrenalinei în terminaţiile nervoase efectoare simpatice), realizează concentraţii sanguine crescute ale mediatorilor chimici simpatici ;

antidepresivele : imipramina (Antideprin, Tofranil), fiind IMAO, efectele secundare se potenţează, atît ca intensitate, cît şi ca durată ;

ganglioplegicele — acestea, inhibînd transmiterea influxului nervos la nivelul sinapsei ganglionare vegetative, potenţează efectul vasopresor al aminelor biogene care se exercită la nivelul fibrei postganglionare simpatice, deci mai periferic decît sinapsa ganglionară ;

narcoticele, care produc, în faza de inducţie a narcozei, stimularea centrilor vegetativi superiori simpatici. Această acţiune se traduce prin creşterea cantităţii de adrenalină şi noradrenalină, care, asociată cu inhibarea monoaminoxidazei sub influenţa tratamentului cu IMAO, poate produce accidente grave cardiovasculare ;

parasimpaticoliticele (atropina, scopolamina, butilscopolamina), care blochează transmiterea influxului nervos de la fibrele postganglionare parasimpatice la structurile efectoare. Suprimînd parasimpaticul, pe de o parte, intensificînd şi prelungind acţiunea mediatorilor chimici simpatici prin tratament cu IMAO, pe de altă parte, se produce un dezechilibru neurovegetativ.

Manifestările oculare apar rar, dar întrucît pot evolua în continuare, chiar şi după întreruperea tratamentului cu IMAO, trebuie depistate, încă înainte de a fi sesizate de bolnav. Astfel pot apărea *scăderea bilaterală a vederii, cu dificultate la citit,* tulburări care sînt prezente la mulţi bolnavi, dar neatribuite de aceştia sau de medic tratamentului respectiv, putînd fi, deseori sau mult timp, ignorate. Continuarea tratamentului timp de o lună şi jumătate pînă la 4 luni poate duce la accentuarea tulburărilor, evoluînd pînă la manifestări de nevrită retrobulbară bilaterală. Aceasta se poate caracteriza prin : *discromatopsia vederii centrale pentru roşu şi verde, scotom central* absolut cu *decolorarea progresivă a papilelor.* Aceste manifestări pot regresa după întreruperea tratamentului ; dacă sînt avansate, sînt ireversibile. Se consideră că dacă aceste tulburări sînt de dată mai veche — 3—4 luni—, dacă nervii optici sînt foarte decoloraţi şi cu vederea centrală mai mică decît 1/20, leziunile sînt ireversibile.

Mecanismul prin care se produc accidentele oculare în timpul tratamentului cu IMAO nu este complet lămurit. După unii autori, este vorba de o avitaminoză B_6, produsă prin imposibilitatea utilizării acesteia, sub influenţa tratamentului cu IMAO, fie printr-un mecanism

transsinaptic. Inhibarea MAO, enzimă responsabilă de catabolismul monoaminelor endogene : 5-hidroxitriptamina (serotonina) şi catecolaminele (adrenalina, noradrenalina, şi cataboliţii lor), duce la creşterea concentraţiei sanguine a acestora. Acumularea 5-hidroxitriptaminei în ţesutul nervos, a adrenalinei şi noradrenalinei la nivelul ganglionilor vegetativi poate produce inhibarea transmisiei sinaptice. Cercetările oftalmologice au evidenţiat perturbări importante ale transmiterii nervoase în nervii optici afectaţi.

Manifestările cardiovasculare pot fi diferite, unele chiar diametral opuse, în funcţie de modul cum s-a făcut acumularea aminelor presoare şi de predominanţa unei anumite acţiuni. Astfel se pot întîlni :

a) *accese de palpitaţii cu ritm rapid, cefalee, agitaţie psihomotorie, stare de anxietate, hipertensiune arterială, tahicardie.* Acestea sînt expresia acţiunii mediatorilor chimici simpatici aflaţi în exces în sînge, acţiunea principală exercitîndu-se asupra aparatului cardiovascular ;

b) *hipotensiune, mai ales ortostatică,* care se datoreşte, în primul rînd, reducerii debitului cardiac, care apare ca urmare a suprimării transmiterii nervoase sinaptice la nivelul fibrelor nervoase cardiace.

Manifestările neuropsihice sînt variate, atît ca forme de manifestare, cît şi ca intensitate. Astfel pot apărea *insomnii, coşmaruri, hiperexcitabilitate nervoasă, halucinaţii şi delir, confuzie mintală.*

Aceste manifestări se produc ca urmare a acumulării unor cantităţi mari de 5-hidroxitriptamină la nivelul sistemului nervos central. Apar, în general, după utilizarea de doze mari şi timp îndelungat, în cazul asocierii cu alţi IMAO, mai ales cînd se administrează pentru efectul antidepresiv, la persoane cu echilibrul celor două procese corticale, excitaţia şi inhibiţia, perturbat.

În general, după întreruperea tratamentului, aceste efecte secundare persistă încă 2—3 săptămîni, după care scad în intensitate chiar pînă la dispariţie. Excepţional pot persista.

Manifestările digestive apar relativ frecvent în timpul tratamentului cu IMAO, caracterizate prin : *greţuri, vărsături, diaree, colici intestinale,* care, de regulă, scad în intensitate şi apoi dispar la reducerea dozelor sau la întreruperea tratamentului.

Mecanismul de producere a acestor efecte secundare nedorite este legat în exclusivitate de prezenţa în circulaţie a unei cantităţi mari de 5-hidroxitriptamină, care, neputînd fi metabolizată, îşi exercită acţiunea sa proprie asupra tubului digestiv (neevidentă în condiţii normale).

Manifestările hepatotoxice întîlnite frecvent la primele substanţe din această clasă (Iproniazid, Marsilid), cînd se foloseau doze mari timp îndelungat, nu se mai întîlnesc la produşii utilizaţi astăzi. De unde iniţial se produceau leziuni hepatice care puteau evolua pînă la necroză hepatică acută, astăzi, practic, nu se mai întîlneşte nici un fel de manifestare clinică sau bioumorală hepatică.

Manifestări alergice, citate rar, sînt posibile datorită excesului de 5-hidroxitriptamină, substanţă care, alături de histamină, participă la ge-

Scanned with OKEN Scanner

neza proceselor alergice. Raritatea accidentelor alergice după utilizarea IMAO ar putea fi, în parte, datorită participării reduse a 5-hidroxitriptaminei în reacțiile alergice, iar pe de altă parte, faptului că deseori, și ea în exces în aceste situații, anihilează unele dintre manifestările alergice.

Retenția hidrosalină cu apariția de edeme după tratament îndelungat cu IMAO este puțin importantă, rară și spontan reversibilă. Ea se datorește acțiunii antidiuretice a 5-hidroxitriptaminei.

Utilizarea IMAO în formele dureroase de insuficiență coronariană rebele la tratamentul coronarodilatator și antialgic obișnuit poate avea urmări neplăcute prin accidentele grave pe care le pot produce. Diminuarea durerilor anginoase de către IMAO se produce prin blocarea căilor care conduc durerea la nivelul sistemului nervos central și prin acumularea de catecolamine în formațiunile nervoase miocardice, care are ca efect economisirea oxigenului la nivelul miocardului. Producînd numai dispariția durerii, dar fără să producă vasodilatație coronariană, IMAO suprimă semnalul de alarmă reprezentat de durerea precordială, putînd duce, astfel, în lipsa posibilităților de dozare a eforturilor fizice, la accentuarea insuficienței coronariene și la declanșarea infarctului miocardic.

Tratament

Manifestările oculare trebuie decelate înainte de a fi sesizate de bolnavi. În cazul apariției lor, se va întrerupe tratamentul cu IMAO și se vor administra doze mari de vitamine din complexul B, în special B_6 (în ideea carenței în utilizarea acestei vitamine).

Recuperarea vederii se face treptat, acuitatea vizuală revenind progresiv spre normal, după care se normalizează și vederea colorată.

Se va avea în vedere, de asemenea, faptul că accidentele oculare apar mai frecvent la persoane cu un teren predispozant : diabet zaharat, hipertensiune arterială, ateroscleroză.

Manifestările cardiovasculare cînd sînt foarte supărătoare — și aceasta se întîmplă în cazul acceselor hipertensive ; dacă nu se poate întrerupe tratamentul cu IMAO, se pot reduce sau chiar înlătura prin administrare de substanțe antiserotoninice (Metisergid, Deseril).

Manifestările clinice produse de hipertensiunea ortostatică sînt puțin importante și pot fi prevenite prin evitarea eforturilor fizice susținute și a schimbărilor bruște de poziție (mai ales trecerea de la clino- la ortostatism).

Manifestările neuropsihice impun, mai ales în cursul tratamentelor neuropsihice cu IMAO, asocierea unor deprimante ale sistemului nervos central. În acest caz, se va avea grijă ca acestea să nu fie foarte puternice, deoarece ar putea anihila efectul IMAO ; sînt contraindicate barbituricele și narcoticele, care au acțiune de potențare a IMAO.

Manifestările digestive, cînd sînt supărătoare pentru bolnavi, se vor combate cu medicație simptomatică : antidiareice (fără opiu), antispastice, eventual antiserotoninice.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările alergice și hidroelectrolitice nu sînt niciodată atît de importante încît să necesite oprirea tratamentului sau un tratament specific.

DIPIRIDAMOLUL
(Persantin)

Substanță sintetică introdusă în ultimii ani în tratamentul insuficienței coronariene, s-a dovedit, experimental, un vasodilatator coronarian mai activ decît derivații teofilinici și decît papaverina. Datele experimentale indică pentru dipiridamol o acțiune vasodilatatoare de tip musculotrop, al cărei efect, la dozele corespunzătoare celor folosite în clinică, se exercită aproape în exclusivitate asupra teritoriului coronarian.

Întrucît această acțiune se instalează după un timp de latență, este posibil ca efectul să se evidențieze după intervenția eventuală a substanței asupra metabolismului fibrei miocardice. Faptul că substanța este capabilă să confere protecția fibrelor și țesutului miocardic față de insuficiența de oxigenare, sugerează intervenția substanței în metabolismul celular intim al miocardului.

La dozele curent folosite în terapeutică (50—75 mg/zi oral; 20—30 mg/zi parenteral), dipiridamolul este practic lipsit de efecte secundare nedorite. Nu produce tulburări din partea aparatului digestiv, în administrare orală; în cazul administrării parenterale (i.m., i.v.) nu provoacă efecte secundare nedorite din partea sistemului nervos, a aparatului cardiovascular sau renal.

Totuși, în cazul administrării i.v., în primele zile de tratament, poate apărea, uneori, *o scădere tensională* de 2—3 cm Hg, care durează circa 6—8 ore, corespunzător duratei de acțiune a substanței. Dacă, în general, această hipotensiune este trecătoare și lipsită de importanță, în unele cazuri poate accentua și mai mult deficitul de irigare coronariană și manifestările clinice de insuficiență coronariană. Alteori administrarea i.v. a preparatului poate produce *tahicardie*, care durează cîteva ore și dispare spontan. Se pare că producerea tahicardiei se datorește acțiunii batmotrope pe care o exercită substanța direct asupra miocardului, cînd în circulație ajunge, în timp scurt, o cantitate mare de substanță activă.

Creșterea frecvenței cardiace poate apărea singură sau însoțind scăderea tensională care urmează imediat introducerii i.v. a substanței.

Dat fiind faptul că atît hipotensiunea, cît și tahicardia constituie, uneori, factori care pot accentua insuficiența coronariană (prin scăderea debitului coronarian și prin creșterea, nu numai inutilă, dar și dăunătoare, a consumului de oxigen de către fibra miocardică), se va evita — pe cît posibil — apariția acestor efecte scundare nedorite. Astfel se va administra cu prudență, recomandabil chiar de loc, la bolnavii cu infarct miocardic în stadiul acut. În aceste cazuri, datorită mecanismului său de acțiune, substanța produce îmbunătățirea efectivă a condițiilor

Scanned with OKEN Scanner

circulatorii coronariene, prin formarea unei circulații colaterale abia după 5, 7, 10 zile, încît nu-și găsește completa justificare. La bolnavii cu insuficiență coronariană cronică se va începe tratamentul cu Persantin pe cale orală, după care se poate continua cu administrarea parenterală. Și în aceste cazuri administrarea i.v. nu pare absolut necesară, deoarece efectul coronarodilatator nu se instalează mai repede, în schimb pot apărea hipotensiune și tahicardie. De asemenea, administrarea i.m. nu este absolut indicată, fiind incomodă și întrucît este vorba de o afecțiune cronică, în care Persantinul constituie un tratament de fond, deci de lungă durată.

În cazul administrării parenterale, trebuie evitat amestecul în aceeași seringă a Persantinului cu alte medicamente, deoarece din cauza proprietățile sale fizico-chimice, poate precipita. De aceea, calea orală este de preferat, atît prin comoditate, cît și prin lipsa efectelor secundare nedorite.

DERIVAȚI DE CROMONĂ

Introduși relativ recent în tratamentul insuficienței coronariene, au fost practic abandonați la scurt timp, din cauza lipsei eficacității clinice și a accidentelor pe care le pot produce.

Acțiunea vasodilatatoare, în special coronariană, și spasmolitică asupra musculaturii netede digestive, bronhiolice, urinare, pentru care aceste substanțe au fost introduse în terapeutică, nu s-a dovedit reală sau, în cel mai bun caz, de minoră importanță.

Plecîndu-se de la nucleul cromonic al derivatului natural — Kelina —, extrasă din *Ammi visnaga*, s-au obținut o serie de derivați: metilcromona (Spasmocromona), fenilcromona, Oxiflavilul, în ideea creșterii acțiunii principale și a reducerii efectelor secundare nedorite. Sinteza acestora s-a dovedit mult prea costisitoare, iar eficacitatea clinică, sub așteptări.

Efectele secundare nedorite ale derivaților de cromonă sînt destul de neplăcute pentru bolnav, manifestate prin tulburări din partea aparatului digestiv și tulburări nervoase.

Tulburări digestive: *grețuri, vărsături, dureri în etajul superior abdominal* și *tulburări de tranzit intestinal* (diaree sau constipație). Grețurile sînt cele mai frecvente dintre accidentele produse de acești derivați, deseori impunînd întreruperea tratamentului.

Mecanismul de producere a grețurilor, ca și a celorlalte tulburări digestive, de altfel, este legat de acțiunea iritantă a substanțelor cu nucleu cromonic asupra mucoasei digestive. În general, intensitatea iritației este direct proporțională cu doza; cu toate acestea, reducerea dozelor nu suprimă decît în puține cazuri aceste tulburări. Iritația mucoasei gastrice este responsabilă de apariția durerilor abdominale superioare, a hipersecreției și a vărsăturilor. Administrarea acestor derivați sub formă de capsule keratinizate, care pun în libertate substanța activă numai în

Scanned with OKEN Scanner

intestin, reduce numai în mică măsură iritaţia digestivă. Diareea reprezintă expresia iritaţiei mucoasei intestinale, care duce la hiperperistaltism şi evacuarea rapidă a conţinutului intestinal. Constipaţia, care a fost citată în cursul tratamentului cu derivaţi cromonici, a fost de mică importanţă şi nu a necesitat măsuri deosebite. Foarte probabil că nu este în legătură cu această medicaţie, ci cu regimul alimentar recomandat o dată cu medicaţia respectivă, cu repausul la pat sau cu medicamentele care se dau în asociere cu cromonele.

Manifestările nervoase — *insomnii, somn tulburat, ameţeli, astenie marcată, stare de disconfort,* care apar de regulă după 7—10 zile de tratament — sînt deseori supărătoare pentru bolnav şi persistă şi după reducerea dozelor. Este vorba, foarte probabil, de acţiunea iritantă directă asupra S.N.C., exercitată de substanţele din acest grup. Probabil că vărsăturile care apar în cursul tratamentului au şi o componentă centrală — acţiunea directă a substanţelor asupra centrului vomei din bulb.

S-au descris cîteva cazuri în literatură de *erupţii maculopapuloase* apărute în cursul tratamentului, care au dispărut după încetarea administrării preparatului respectiv.

Efectele secundare nedorite ale derivaţilor de cromonă, atît cele digestive, cît şi cele nervoase, nu reprezintă acţiunea toxică a produşilor respectivi, ele apărînd şi la doze subliminare sau la dozele minime terapeutice. Din acest punct de vedere, trebuie remarcată maniabilitatea mare (diferenţa dintre doza maximă terapeutică şi cea minimă), ca şi zona mare de siguranţă (diferenţa între dozele terapeutice şi cele toxice) ale acestor derivaţi. Din păcate, însă, aceste proprietăţi nu au aplicabilitate.

Tulburările digestive şi cele nervoase produse de derivaţii de cromonă fac ca aproximativ jumătate dintre bolnavi să nu suporte această medicaţie. Acest inconvenient, pe lîngă eficacitatea clinică discutabilă şi preţul de cost ridicat, au dus la limitarea utilizării derivaţilor de cromonă în tratamentul insuficienţei coronariene.

PRENILAMINA
(Agozol, Segontin, Corontin)

Derivat sintetic introdus în terapeutică în ultimii 8 ani, prenilamina se situează printre cele mai active substanţe coronarodilatatoare de care dispunem în prezent.

Substanţa acţionează prin vasodilataţie moderată, acţiunea principală exercitîndu-se asupra circulaţiei coronariene. Pe lîngă acţiunea coronarodilatatoare, prenilamina are acţiune moderată cronotropă, întîrziind conducerea influxului nervos prin ţesutul de conducere.

Prin modul său de acţiune, prenilamina se apropie foarte mult de calităţile unei substanţe antianginoase ideale, şi anume :

Scanned with OKEN Scanner

— să aibă acțiune coronarodilatatoare importantă ;
— să nu aibă acțiune stimulantă asupra cordului ;
— să nu crească consumul de oxigen al fibrei miocardice ;
— să nu scadă presiunea sanguină sau să o modifice foarte puțin.

Acțiunea coronarodilatatoare a prenilaminei este de intensitate puțin inferioară celei produse de nitroglicerină, acțiunea vasodilatatoare periferică nu produce modificări tensionale semnificative, nu crește consumul de oxigen al fibrei miocardice, nu stimulează activitatea cardiacă. În plus, prin acțiunea de întîrziere a conducerii, substanța produce scăderea moderată a frecvenței cardiace, mai ales cînd aceasta este crescută.

Mecanismul acțiunii vasodilatatoare și coronarodilatatoare este de tip musculotrop, substanța exercitîndu-și acțiunea direct asupra musculaturii netede a vaselor.

La dozele utilizate curent în terapeutica insuficienței coronariene (45—90 mg/zi, oral sau în supozitoare), prenilamina nu produce efecte secundare nedorite. Accidentele posibile sînt minime, acestea fiind de ordin cardiovascular.

Hipotensiunea arterială poate fi întîlnită în cazul în care se administrează doze mari de prenilamină, concomitent cu medicația antihipertensivă și vasodilatatoare. Sumarea acțiunii vasodilatatoare poate duce la scădere tensională moderată ca intensitate, și de scurtă durată (4—8 ore), corespunzătoare duratei de metabolizare a substanței.

Întrucît nu ridică probleme deosebite de tratament, acest incident terapeutic are mică importanță.

Scăderea frecvenței cardiace este foarte rar întîlnită în timpul tratamentului cu prenilamină, putînd apărea în cazul în care se administrează concomitent substanțe cu acțiune deprimantă asupra funcției de conducere sau asupra excitabilității cordului. Sumarea acțiunii cronotrop-negative poate să accentueze bradicardia (care în timpul tratamentului exclusiv cu prenilamină este moderată) și să reducă frecvența cardiacă pînă la 65—60 contracții/minut. Se consideră că reducerea alurii ventriculare sub 65 pe minut indică suprimarea administrării substanței, cel puțin pentru cîteva zile, pînă la revenirea frecvenței cardiace la valorile inițiale.

În vederea evitării apariției acestui efect secundar nedorit, este recomandabil ca în timpul tratamentului antiaritmic (în special cu chinidină și digitală) să se întrerupă tratamentul cu prenilamină, înlocuindu-se cu un alt medicament coronarodilatator. De asemenea, este contraindicată administrarea de prenilamină în tulburările de conducere atrioventriculare sau intraventriculare.

Acțiunea coronarodilatatoare și cronotrop-negativă, la care se adaugă o ușoară acțiune sedativă, pe de o parte, și efectele secundare nedorite, pe de altă parte, sînt calități care situează prenilamina printre cele mai active substanțe folosite în insuficiența coronariană.

Scanned with OKEN Scanner

VASODILATATOARE

TOLAZOLINA
(Perifen, Priscol)

Destul de mult utilizată în tratamentul sindromului de ischemie periferică, tolazolina are o serie de efecte secundare nedorite, care, deseori, trec neobservate, dar care trebuie cunoscute și interpretate corect, în vederea evitării unor complicații severe.

Efectele secundare care apar în cursul tratamentului cu tolazolină sînt polimorfe ca manifestare clinică și produse prin cel puțin 3 mecanisme :

— efecte de tip simpaticomimetic ;

— efecte de tip parasimpaticomimetic, care sînt expresia tulburării echilibrului vegetativ vagosimpatic, prin acțiunea de blocaj adrenergic pe care o exercită tolazolina ;

— efecte de tip histaminic, conferite de structura apropiată a celor 2 substanțe (histamina și tolazolina) radicalul imidazol fiind, se pare, responsabil de aceste acțiuni.

Polimorfismul și intensitatea accidentelor produse de tolazolină sînt rezultanta acestor mecanisme, asociere cel puțin în aparență paradoxală : hipersimpaticotonie + efecte de tip histaminic.

Tot astfel sînt interpretate unele efecte secundare, ca, de exemplu, cele cardiovasculare, care apar ca urmare a amfotoniei vegetative, cu predominanța unui anumit sistem.

Tulburările digestive sînt cele mai frecvente și, poate, cele mai importante, care apar în cursul tratamentului prelungit cu tolazolină.

Apar relativ frecvent *grețuri, vărsături apoase, diaree,* după 3—4 săptămîni de la începerea administrării. Ele au un mecanism complex de producere : *hiperparasimpaticotonie,* responsabilă de creșterea moderată a secreției gastrice, creșterea tonusului și a peristaltismului intestinal și *histaminică* : creșterea secrețiilor exocrine, în special a secreției gastrice. Stimularea secreției gastrice cu creșterea corespunzătoare a puterii clorhidropeptice a sucului gastric, poate determina apariția unor suferințe gastrointestinale, la început funcționale, apoi cu substrat organic (gastroduodenite, ulcer). La bolnavii la care astfel de suferințe preexistă, ele pot fi redeșteptate cu ocazia tratamentului cu tolazolină.

Întrucît tolazolina constituie baza tratamentului vasodilatator în toate sindroamele de ischemie periferică și datorită faptului că acest tratament este de lungă durată, este explicabilă apariția tulburărilor digestive cu frecvență destul de mare.

Tulburări cardiovasculare se întîlnesc relativ frecvent, însă numai rareori sînt atît de importante încît să necesite măsuri terapeutice speciale.

Tahicardia este întîlnită la majoritatea bolnavilor cărora li se instituie acest tratament. Ea este rezultatul acțiunii directe a substanței asupra fibrei miocardice și al acțiunii simpaticomimetice. Creșterea frecvenței cardiace este însoțită de creșterea debitului-bătaie. Faptul că ta-

Scanned with OKEN Scanner

hicardia apare după un anumit timp de tratament poate constitui un semn de supradozare medicamentoasă.

Aritmii pot apărea uneori, însă precedate totdeauna de tahicardie cu valori care cresc progresiv. Creşterea excitabilităţii fibrei miocardice, rezultat al acţiunii de tip simpaticomimetic, poate determina tulburări de ritm, care pot merge de la aritmie extrasistolică pînă la fibrilaţie ventriculară (întîlnită numai în cîteva cazuri la om). În practică trebuie cercetată cu atenţie atît alura ventriculară cît şi ritmul cardiac, pentru a surprinde într-un stadiu iniţial creşterea excitabilităţii miocardice. Aceasta este cu atît mai necesară, cu cît unii bolnavii urmează acest tratament din proprie iniţiativă sau pe o durată mai mare de timp decît recomandarea medicală.

Accese de angor pot apărea uneori în cursul tratamentului de lungă durată cu tolazolină sau dacă acestea preexistă, devin mai frecvente sau de intensitate mai mare. Aici este vorba de o rezultantă a acţiunii coronarodilatatoare, produsă prin efectul de tip simpaticomimetic al tolazolinei şi a acţiunii inotrop- şi cronotrop-pozitive, însoţite de creşterea presiunii sanguine. Predominanţa acestui ultim mecanism face ca forţa de contracţie, frecvenţa cardiacă şi debitul cardiac să crească mai mult decît aportul de sînge prin vasele coronare. În aceste cazuri, este foarte probabil vorba de bolnavi cu ateroscleroză coronariană, la care, în condiţii bazale, nu apar manifestări clinice, însă acestea devin evidente în măsura în care, prin tolazolină, se suprasolicită activitatea cardiacă. De altfel, afecţiunile ischemice pentru care se indică tratament cu tolazolină recunosc în producerea lor, la majoritatea bolnavilor, un proces de ateroscleroză.

Modificări ale presiunii sanguine se întîlnesc uneori în special în cursul tratamentului de lungă durată. Acestea constau în *hipotensiune arterială* produsă prin vasodilataţie marcată, ca urmare a acţiunii directe a substanţei asupra vaselor şi prin blocaj adrenalinic sau *hipertensiune arterială.* În acest ultim caz, creşterea debitului cardiac, depăşind cu mult vasodilataţia periferică, duce la creşterea presiunii arteriale generale.

Înroşirea tegumentelor şi senzaţia de furnicături şi bufeuri de căldură apar mai ales la administrarea i.a. sau i.v. a substanţei. În cazul administrării i.a., înroşirea tegumentelor subiacente şi parestezііle în membrul respectiv sînt pe prim plan. Ele se produc prin vasodilataţia cutanată, pe care o produce tolazolina. Din acest punct de vedere, tolazolina nu este dintre cele mai indicate substanţe vasodilatatoare, deoarece interesează, în mod egal, atît vasele normale, cît şi pe cele în spasm, drenînd o parte din sînge în circulaţia normală şi numai o parte în teritoriile ischemice. În plus, vasodilataţia este aproape exclusiv tegumentară şi foarte puţin musculară, fapt care constituie un dezavantaj în utilizarea clinică a substanţei.

În cazul administrării i.m. şi mai puţin pe cale orală, bolnavii pot avea senzaţie de căldură însoţită de înroşirea tegumentelor feţei şi gîtului, ca şi a mucoasei conjunctivale. În general, acestea sînt puţin importante şi după 30—45 de minute dispar complet.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări de vedere apar uneori în cursul tratamentului cu tolazolină, însă sînt rar supărătoare. Ele se manifestă prin dificultate la citit, fotofobie, care se datoresc midriazei produse prin acţiunea simpaticomimetică a substanţei.

Tulburări de ejaculare pot apărea uneori, însă dispar la scurt timp după întreruperea tratamentului. Ele se produc prin mecanism parasimpaticomimetic, mecanism comun substanţelor care produc creşterea tonusului sistemului parasimpatic (a se vedea „Guanetidina").

Tratament

Tulburările din partea aparatului digestiv pot şi trebuie să fie prevenite prin evitarea administrării tolazolinei la bolnavii cu suferinţe gastro-duodenale vechi. Astfel, se va evita tratamentul cu tolazolină la bolnavii cu gastroduodenite, boală ulceroasă, chiar dacă se află în perioadele de remisiune. Dacă nu se poate renunţa la această medicaţie, este bine să se înceapă un tratament medicamentos ca şi în perioadele dureroase, tratament care este capabil să protejeze bolnavul de accidentele digestive posibile pe care le produce tolazolina.

În general, administrarea tolazolinei trebuie să se facă, în cazul folosirii căii orale, după masă, cu o cantitate de 150—200 ml lapte sau cu un antiacid (Ulcerotrat, de exemplu).

Pentru tratamentele parenterale este bine să se asocieze, pe toată durata administrării, un antiacid, care să fie repartizat la intervale de 4—5 ore. În acest sens se pot folosi : sărurile insolubile de calciu (care combat şi eventuala diaree), sărurile de bismut, sărurile insolubile de magneziu, bicarbonatul de sodiu, mucilagiile singure sau asociate între ele. Pentru comoditatea tratamentului pentru bolnav, se poate indica Ulcerotrat, cîte o tabletă după masă, minimum 3 tablete pe zi.

Tulburările cardiovasculare diminuează şi dispar relativ rapid după întreruperea tratamentului cu tolazolină, deoarece substanţa se elimină destul de repede din organism. De reţinut faptul că tahicardia constituie primul semn de supradozare medicamentoasă, care anunţă apariţia şi a celorlalte. Urmărirea alurii ventriculare şi a presiunii sanguine sînt suficiente pentru aprecierea evoluţiei efectelor secundare nedorite asupra aparatului cardiovascular.

Înlocuirea pentru o perioadă de 10—14 zile a tratamentului cu altă medicaţie vasodilatatoare este suficientă pentru a face să dispară toate tulburările cardiovasculare, după care tratamentul poate fi reluat.

Accesele de angor care traduc o insuficienţă coronariană acută pot fi suprimate cu substanţe coronarodilatatoare : nitroglicerină, derivaţi teofilinici (Miofilin), Agozol, (Corontin), Persantin, Pentalong. Preferabil ca orice tratament cu tolazolină să fie asociat profilactic cu un coronarodilatator, în ideea unor leziuni aterosclerotice şi la nivelul arterelor coronare, nu numai la arterele periferice.

De asemenea, este recomandabil să se ţină seama de faptul că tolazolina potenţează acţiunea hipoglicemiantă a insulinei. De aceea se va

Scanned with OKEN Scanner

avea grijă ca, la aceşti bolnavi, dozele zilnice de insulină să fie reduse, deoarece altfel există riscul producerii hipoglicemiei şi chiar a comei hipoglicemice.

HISTAMINA

Accidentele produse prin utilizarea terapeutică a histaminei sînt mai mult zgomotoase decît periculoase, ele reprezentînd exagerarea acţiunilor sale farmacodinamice. Astfel :

— vasodilataţia bruscă şi brutală — constatată în cazul utilizării dozelor de peste 0,15 mg, administrate i.v., sau 0,5 mg subcutanat — se poate manifesta prin : *senzaţia de cald, senzaţia de cap plin, cefalee,* de cele mai multe ori pulsatilă, *ameţeli, gust amar sau metalic, înroşirea tegumentelor şi a mucoaselor conjunctivale, creşterea temperaturii cutanate, hipotensiune, tahicardie.* În cazuri grave, de altfel rar întîlnite în practică, se poate instala colapsul. Dintre simptomele mai frecvent întîlnite, cefaleea este mai supărătoare, dar, în general, de scurtă durată.

Toate aceste manifestări sînt de scurtă durată, histamina fiind repede metabolizată ; histamina administrată din afară este inactivată prin dezaminare oxidativă, prin acetilare sau metilare la nivelul ficatului şi al rinichiului ;

— stimularea musculaturii netede poate produce tulburări mai ales respiratorii, bronhiolospasmul fiind o cauză a *creşterii frecvenţei mişcărilor respiratorii şi a senzaţiei de lipsă de aer* pe care unii bolnavi o au după administrarea de histamină. Celelalte structuri musculare netede sînt mult mai puţin influenţate : musculatura uterină, gastrointestinală ;

— stimularea secreţiilor exocrine, dintre care cea mai importantă este cea gastrică. Se poate ca, în cazul utilizării repetate a histaminei pentru acţiunea sa vasodilatatoare, bolnavii să se plîngă de *senzaţia de arsuri epigastrice,* să aibă *greţuri şi chiar vărsături.* În aceste cazuri trebuie cercetată valoarea secreţiei gastrice, deoarece, dacă histamina nu are capacitatea de a stimula în mod susţinut secreţia gastrică, în schimb ea poate evidenţia o hiperaciditate preexistentă.

Stimularea secreţiei bronşice contribuie, alături de spasmul musculaturii bronşiolice, la apariţia *dispneei.*

Uneori, pot apărea — la locul administrării — *eritem, edem şi prurit* în general localizat, ca urmare a capilarodilataţiei şi creşterii permeabilităţii capilare produse de histamină.

Tratamentul acestor efecte secundare nedorite este mai ales de ordin profilactic şi mai puţin curativ. În cazul folosirii dozelor mari de histamină, ca şi în cel al explorării capacităţii funcţionale secretorii gastrice, cînd se folosesc doze mari (0,10 mg/kilocorp), se va administra în prealabil un antihistaminic, preferabil pe cale parenterală. Antihistaminicele, avînd capacitatea de a bloca toate efectele histaminei, în afară de cel asupra secreţiei gastrice, pot preveni — cînd sînt administrate în prealabil cu cel puţin 2 ore — toate efectele secundare nedorite ale histaminei, cînd acestea sînt date în doze mari.

Scanned with OKEN Scanner

Accidentele grave produse de histamină, hipotensiunea gravă și colapsul — se vor combate prin administrarea de adrenalină, care este antagonistul fiziologic specific al histaminei. Astfel, ea poate neutraliza toate simptomele supradozărilor histaminei (cardiovasculare, respiratorii), dacă se administrează repede.

BUTILSIMPATOLUL
(Vasculat, Butedrin)

Substanță chimică obținută pe cale de sinteză, plecîndu-se de la simpatol, de care diferă printr-o grupare butil în locul unui radical metil, butilsimpatolul se comportă farmacodinamic ca simpaticolitic. Acțiunea sa principală este vasodilatația; este atît de evidentă această acțiune, încît, după administrarea sa intraarterială, debitul circulator la nivelul membrului respectiv crește pînă la 50%.

Butilsimpatolul scade presiunea sistolică și diastolică, mărește debitul-bătaie al cordului, crește debitul circulator în teritoriul coronarian și al musculaturii striate. Butilsimpatolul împiedică acțiunea adrenalinei asupra musculaturii netede a vaselor (combate vasoconstricția adrenalinică) și asupra celorlalte structuri musculare netede (intestin, uter, vezicule seminale).

Substanța apare astfel ca avînd o acțiune simpaticomimetică predominant inhibitoare, asociată cu unele acțiuni care pot fi considerate ca adrenalitice.

O dată cu introducerea în terapeutică a inhibitorilor receptorilor β-adrenergici, efectele și mecanismul intim al acțiunii complexe a butilsimpatolului au fost reconsiderate.

Acțiunea asupra metabolismului fibrei miocardice (atenuarea efectelor catecolaminelor asupra consumului de oxigen), scăderea contractilității fibrei miocardice și excitabilității cardiace (a nodului sinuzal și a centrilor ectopici), suprimarea efectului adrenalinei de relaxare a musculaturii netede bronșiolice și a vaselor definesc butilsimpatolul drept o substanță inhibitorie a β-receptorilor adrenergici.

Inițial folosită numai în tratamentul sindromului de ischemie periferică pentru acțiunea sa vasodilatatoare, în ultimul timp substanța a început să fie folosită și în tratamentul unor aritmii cardiace (în special în tahicardia paroxistică).

Cu toate că la dozele folosite curent în terapeutică (20—50 mg/zi, oral, i.m. sau intraarterial) substanța este bine tolerată local și general, trebuie să se țină seama de efectele secundare posibile, care pot apărea în timpul tratamentului.

Astfel, în cazul administrării pe cale orală, pot apărea *grețuri și diaree*. Acestea apar după tratamente de lungă durată și cu doze mari, fără să ajungă niciodată la intensitatea celor produse de celelalte substanțe β-blocante (propranololul, de exemplu). Pe cît posibil, butilsimpatolul se va administra înaintea meselor, în doze fracționate la 4—6 ore interval, iar cînd au apărut manifestările digestive iritative se va lua

Scanned with OKEN Scanner

după masă; astfel se reduce acțiunea iritativă gastroduodenală, dar și absorbția substanței (care este aproape completă, dacă se administrează înainte de masă).

Dintre manifestările cardiovasculare, *scăderea tensională și bradicardia*, frecvent întîlnite în cazul celorlalte substanțe blocante ale receptorilor β-adrenergici, sînt excepționale în cursul tratamentului cu butilsimpatol. Acțiunea inotrop-negativă produsă prin suprimarea suportului simpatic al activității contractile cardiace poate duce la precipitarea instalării insuficienței cardiace la bolnavii cu insuficiență coronariană. De asemenea, mai intervine, în acest caz, și creșterea consumului de oxigen de către fibra miocardică, pe care o produc substanțele β-blocante și care se evidențiază, uneori, și în timpul tratamentului cu butilsimpatol. Pentru a evita acest efect secundar nedorit al substanței, de altfel singurul important, se recomandă asocierea sa sistematică cu substanțe coronarodilatatoare. Cea mai bună asociere pare să fie realizată de administrarea concomitentă a butilsimpatolului cu pentaeritrol-tetranitratul (Pentalong, Pentrit). Această asociere lărgește mult sfera indicațiilor terapeutice ale butilsimpatolului de la sindromul de ischemie periferică, la insuficiența coronariană cronică și la prevenirea și tratamentul tulburărilor de ritm din cursul infarctului miocardic subacut.

Contraindicațiile butilsimpatolului, singur sau în asociere cu substanțe coronarodilatatoare de tipul eritrol-tetranitratului, sînt aceleași ca și ale inhibitorilor de β-receptori adrenergici : astmul bronșic, insuficiența cardiacă, disocierea atrioventriculară.

DERIVAȚII ACIDULUI ADENOZINFOSFORIC

Derivații acidului adenozinfosforic sînt substanțe indispensabile activității oricărei celule, deoarece intră în compoziția acidului ribonucleic și a numeroase sisteme enzimatice. Acești derivați eliberează, prin hidroliză enzimatică, cantități mari de energie, capacitate conferită de legăturile lor macroergice. Datorită acestor deosebite funcții biochimice, derivații acidului adenozinfosforic intervin în contracția musculară; din punct de vedere farmacodinamic, au acțiune vasodilatatoare. Dintre cei 3 derivați adenozinici : acidul *adenozinmonofosforic*, acidul *adenozindifosforic* și acidul *adenozintrifosforic*, ultimul eliberează și furnizează celulei cantitatea cea mai mare de energie (cu cît derivatul conține mai multe molecule de acid fosforic, cu atît cantitatea de energie pe care o poate elibera este mai mare).

În terapeutică se folosește acidul adenozintrifosforic (Fosfobion, ATP, Triadenil), pentru acțiunea vasodilatatoare. Această acțiune este slabă, chiar nesemnificativă la doze mici și este evidentă la doze mari, administrate în special i.v. În aceste condiții, substanța produce vasodilatație în teritoriul splanhnic și coronarian. Administrat intraarterial, produce vasodilatație importantă, ajungînd pînă la 50%, în teritoriul respectiv. Indiferent de calea de administrare, durata acțiunii sale vasodilatatoare este scurtă (30—60—90 de minute).

Scanned with OKEN Scanner

Datele experimentale evidenţiază, pentru toţi derivaţii acidului adenozinfosforic, dar în special pentru acidul adenozintrifosforic, un efect stimulant asupra cordului deprimat prin chinidină, prin lipsă de calciu sau prin exces de potasiu. Dozele mari produc bradicardie, care poate evolua pînă la disociere atrioventriculară.

Acidul adenozintrifosforic se foloseşte în terapeutică sub formă de săruri de sodiu sau de calciu (preparatul românesc este o sare monosodică) pentru acţiunea sa vasodilatatoare, în special coronariană, şi pentru aportul de substrat energetic celular în insuficienţa cardiacă şi hepatică. Speranţele puse în această medicaţie, justificate de datele biochimice, nu au fost confirmate de practică. Administrarea curentă pe cale i.m. face ca eficacitatea (şi aşa redusă) a principiului activ să fie şi mai mult redusă prin inactivare locală parţială : sub influenţa adenozinpolifosfatazelor este hidrolizat în acid adenozin di- şi monofosforic, energia furnizată fiind folosită, în cea mai mare parte, local.

Administrarea i.v. reprezintă calea de preferat în cazul folosirii terapeutice a acidului adenozintrifosforic. Acţiunea se instalează rapid, repartizarea substanţei se face uniform, iar hidroliza în derivaţi cu mai puţine molecule de acid fosforic se face în proporţie mult mai mică decît în cazul administrării i.m. În acest caz durata acţiunii este însă mai scurtă.

Faptul că după administrarea rapidă i.v. de doze mari se produce scăderea importantă a presiunii arteriale sugerează intervenţia unui mecanism musculotrop. Acţiunea acidului adenozintrifosforic asupra musculaturii netede a vaselor, realizată de concentraţiile sanguine mari ale substanţei, este foarte probabil factorul responsabil de *vasodilataţia şi scăderea tensională*. Întrucît, însă, durata acţiunii este scurtă, aceste efecte secundare nedorite sînt de scurtă durată, fiind reversibile.

Pentru îmbinarea celor două aspecte : eficacitatea mare şi efectele secundare minime, în vederea valorificării acţiunii vasodilatatoare se recomandă administrarea preparatului numai i.v., eventual diluat în solvenţii curent folosiţi (apă distilată, soluţie clorurată izotonică, soluţie de glucoză 5%), bolnavul fiind în decubit. În privinţa dozelor, trebuie remarcat că cercetările moderne au evidenţiat acţiune netă vasodilatatoare pentru acidul adenozintrifosforic, dar la doze mari (de circa 10—15 ori mai mari decît cele folosite în mod curent). Vasodilataţia produsă de dozele utilizate în terapeutică (10—20 mg/zi) este nesemnificativă. Administrarea de doze mari, 100—200 mg/zi, în perfuzie i.v., timp de 10—14 zile, considerăm că ar putea aduce beneficii mult mai mari decît folosirea, timp îndelungat, a dozelor mici. În plus, în acest mod, hipotensiunea — ca efect secundar nedorit — nu mai apare.

Folosirea preparatelor de acid adenozintrifosforic în alte circumstanţe decît pentru acţiunea vasodilatatoare : insuficienţă hepatică, afecţiuni neurologice care evoluează cu distrofii musculare sau în cele degenerative (scleroză laterală amiotrofică, miopatii, poliomielită) este nejustificată şi încarcă în mod inutil costul asistenţei medicale.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lîngă funcţiile sale biologice de o foarte mare importanţă (participarea la formarea coenzimei I şi II), acidul nicotinic, în doze mari, are acţiune importantă vasodilatatoare, iar în doze foarte mari, acţiune antiaterosclerotică.

Diferenţa aceasta de acţiune — coferment al unor sisteme enzimatice cu funcţie oxidoreducătoare, în concentraţii fiziologice şi vasodilatator, în doze mari — este datorită faptului că acidul nicotinic este transformat în organism în nicotinamidă, substanţă care intră direct în compoziţia enzimelor respective, dar care are acţiune vasodilatatoare foarte slabă. Numai la doze mari efectul vasodilatator este evident, în rest fiind practic nul.

Acţiunea vasodilatatoare a acidului nicotinic se exercită asupra musculaturii netede a vaselor ; ea interesează în special regiunile expuse la eritem. Ea este de durată scurtă, aproximativ 2 ore, şi se manifestă în special asupra vaselor cutanate ; nu se constată concomitent creşterea debitului circulator cerebral.

Acţiunea antiaterosclerotică a acidului nicotinic, care se exercită la doze foarte mari, se presupune că este datorită inhibării sintezei hepatice a colesterolului, probabil folosirii coenzimei A (element esenţial în sinteza colesterolului) pentru metabolizarea acidului nicotinic. La aceste doze, efectele secundare nedorite sînt mult mai importante decît cele constatate în timpul tratamentului cu acid nicotinic în scop vasodilatator.

La dozele medii (100—300 mg/zi) pot apărea, ca elemente de însoţire a eritemului (în timp şi ca dispoziţie topografică), *senzaţia de mîncărime şi cea de arsură*. Fiind de mică intensitate şi durată, aceste incidente nu ridică problema reducerii dozelor sau suprimarea tratamentului.

La dozele mari (1—3 g/zi şi mai mult chiar) şi în condiţiile tratamentului de lungă durată, recomandat în vederea acţiunii antiaterogene a acidului nicotinic, efectele secundare nedorite sînt mult mai importante, deseori ele impunînd întreruperea tratamentului. Astfel pot apărea tulburări digestive, hepatice, metabolice, alergice.

Manifestările digestive sînt importante şi în multe cazuri ele impun întreruperea tratamentului. Bolnavii cărora li s-a instituit acest tratament pot avea, încă de la început, *greţuri, vărsături şi diaree*, primele fiind însă cele mai supărătoare. Pe măsură ce se continuă tratamentul, ele se accentuează, produc scăderea apetitului, pînă la *anorexie* şi se însoţesc de *dureri epigastrice*, care cresc repede în intensitate şi pot deveni continue.

Aceste tulburări se produc prin acţiunea stimulantă directă a acidului nicotinic asupra glandelor secretorii şi asupra motilităţii gastrointestinale. Administrarea preparatului după masă reduce, în parte, acţiunea iritantă gastrointestinală.

Tulburări hepatice importante au fost constatate după utilizarea dozelor mari de acid nicotinic, în special în administrarea de lungă du-

Scanned with OKEN Scanner

rată a acestuia. Ele sînt de ordin biochimic și sînt cu atît mai importante, cu cît, în general, nu au expresie clinică sau manifestările clinice eventuale nu sînt caracteristice.

S-a constatat, biologic, alterarea capacității funcționale hepatice, iar histopatologic, stază biliară și necroză celulară hepatică ; tîrziu poate apărea o simptomatologie clinică, care să traducă existența icterului colostatic.

Întreruperea tratamentului în timp util duce la revenirea la normal a modificărilor biochimice și a celor morfologice.

Mecanismul alterărilor morfofuncționale hepatice produse de acidul nicotinic este, foarte probabil, legat de acțiunea hepatotoxică a substanței asupra celulei hepatice. În funcție de gravitatea acțiunii toxice, se poate produce dispariția acestor modificări sau, dimpotrivă, pot persista mult timp.

Tulburările metabolice sînt rar întîlnite și puțin importante. S-au citat cazuri în care, pe toată durata tratamentului cu acid nicotinic, s-a menținut *crescută concentrația sanguină a acidului uric* ; după întreruperea administrării substanței, acidul uric a revenit la valori normale. De asemenea, s-au mai constatat *curbe anormale ale toleranței la glucoză*, care se normalizau la scurt timp după suprimarea tratamentului.

Probabil că și în acest caz este vorba de modificări metabolice în cursul afectării hepatice sub influența tratamentului cu derivați de acid nicotinic.

Manifestările alergice sînt frecvent întîlnite în cursul tratamentului cu derivați ai acidului nicotinic. Apariția acestora este independentă de doza folosită și de durata tratamentului. Ele se manifestă prin *erupție urticariană*, în special localizată în jumătatea superioară a toracelui și la față, care se atenuează după 2—3 săptămîni, chiar în condițiile continuării tratamentului.

S-au citat cazuri în care, în timpul tratamentului cu derivați de acid nicotinic, bolnavii aveau *hipersecreție a glandelor sebacee*. Legătura acestui efect secundar nedorit cu acidul nicotinic în cazurile respective era dovedită prin normalizarea secreției sebacee după întreruperea tratamentului și accentuarea sa o dată cu reluarea administrării. Întrucît acest efect este de importanță mică, deseori trece neobservat și poate necorelat cu acest tratament.

Multiplele preparate comerciale pe bază de acid nicotinic : *nicotinatul de aluminiu* (Nicalex), *nicotinil-alcool* (Ronicol), *hexanicotinat* (Hexopal) etc. nu-și justifică existența în terapeutică. Acțiunea vasodilatatoare localizată la extremitatea superioară a corpului (predominant cutanată) și cea antiaterosclerotică inconstantă nu justifică decît în mică măsură păstrarea acidului nicotinic și a derivaților săi în terapeutica aterosclerozei sau a afecțiunilor vasculare periferice.

KALIKREINA

Folosirea terapeutică a kalikreinei se datorește cercetărilor efectuate în vederea stabilirii principiului activ vasodilatator al extractelor

Scanned with OKEN Scanner

pancreatice. S-a stabilit, astfel, că extractele pancreatice își datoresc acțiunea vasodilatatoare unui complex enzimatic, denumit sistemul kalikreinei. Acesta este constituit dintr-un substrat sub formă inactivă (kalidinogenul), care se găsește foarte răspîndit în organism (salivă, pancreas, sînge, intestin) și care este activat (kalidina) sub influența unei enzime proteolitice, denumită kalikreina. La rîndul său, kalikreina se găsește în organism sub formă inactivă (kalikreinogen), care se activează în diferite condiții de pH și temperatură. Schematic acest sistem apare astfel :

Kalikreinogen ⟶ Kalikreină
↓
Kalidinogen ⟶ Kalidină

Sistemul kalikreinei are, pe lîngă acțiunea vasodilatatoare, și acțiune hipocolesterolemiantă (după unele cercetări), fapt care ar face să crească valoarea terapeutică a preparatelor de kalikreină în sindromul de ischemie periferică.

Acțiunea vasodilatatoare a kalikreinei se exercită asupra arterelor coronare și asupra circulației de la nivelul musculaturii striate ; ea scade moderat presiunea arterială, influențînd în mod sensibil, atît presiunea sistolică, cît și pe cea diastolică. Se exercită printr-un mecanism musculotrop, fiind interesate, atît musculatura netedă a arteriolelor, cît și a capilarelor.

Preparatele comerciale de kalikreină (Padutin) cu resorbție imediată sau cu resorbție întîrziată (Padutin-*dépôt*) sînt de valoare reală în tratamentul sindromului de ischemie periferică. Preparatele de depozit conținînd 40 u. pe doză asigură menținerea unui nivel sanguin eficace timp de 2—3 zile, ceea ce permite administrarea acestora de 2—3 ori pe săptămînă (și nu zilnic, ca preparatele cu resorbție imediată).

Ca efecte secundare nedorite, s-a semnalat *tahicardia*. Aceasta, în general, nu este supărătoare și deseori poate trece neobservată, atît de bolnav, cît și de către medic ; alteori nu este interpretată ca fiind în legătură cu tratamentul kalikreinic. În cazurile în care există o suferință cardiacă, tahicardia poate precipita instalarea insuficienței cardiace sau o poate accentua.

Mecanismul acțiunii tahicardizante a preparatelor de kalikreină nu se cunoaște. Vasodilatația coronariană și a vaselor musculaturii striate, ca și tahicardia apropie această substanță de adrenalină, de care diferă, însă, prin acțiunea hipotensivă.

Cu toate că principiul activ este o plasmokinină, legată de fracțiunea plasmatică α_2-globulinică, kalikreina nu produce manifestări alergice în administrarea i.m. Administrarea i.v., cu toate că uneori ar fi de un mare folos, este contraindicată tocmai din acest motiv.

ACCIDENTE ALE MEDICAȚIEI DIURETICE

DIURETICE MERCURIALE

Cu toate că derivații organomercuriali sînt primele substanțe chimice folosite ca diuretice, ele au rămas actuale și astăzi, în condițiile apariției a numeroase diuretice moderne. Datorită mecanismului lor de acțiune — inhibarea grupărilor sulfhidrilice ale sistemelor enzimatice responsabile de resorbția de sodiu și respectiv de apă, la nivelul ultimei porțiuni a tubului contort proximal — diureticele mercuriale sînt încă larg folosite în terapeutică.

Cercetările efectuate în vederea reducerii toxicității și a obținerii de preparate active pe cale orală nefiind încununate de succes, astăzi administrarea parenterală a diureticelor mercuriale este calea de elecție, iar toxicitatea preparatelor nu este cu mult mai mică decît a celor folosite înainte. În aceste condiții, cunoașterea efectelor secundare nedorite ale acestui tip de medicație este absolut necesară, în vederea luării de măsuri pentru reducerea lor la minimum.

Accidentele terapeutice pe care le pot produce diureticele mercuriale sînt de ordin iritativ local, alergic, tulburări cardiovasculare, accidente tromboembolice și tulburări electrolitice.

Acțiunea iritantă locală a derivaților organici de mercur este evidentă în toate cazurile, indiferent de calea de administrare.

În administrarea subcutanată, modalitate rar folosită, diureticele mercuriale produc iritație locală puternică, exprimată prin dureri, senzație de arsură, indurație locală, care durează cîteva ore după injecție. Uneori iritația este atît de puternică, încît se poate produce necroză locală.

În administrarea i.m. acești derivați au cea mai slabă acțiune iritantă. După injecție, timp de cîteva ore, bolnavii au dureri intense în regiunea respectivă, senzație de arsuri sau usturimi locale. În cazul în care preparatul se administrează într-o masă musculară edematiată (musculatura fesieră la bolnavii cu retenție hidrică marcată), iritația locală este de mică intensitate, deoarece substanța se diluează rapid în lichidele extracelulare, iar concentrația locală (respectiv iritația), scade. Cînd substanța se injectează însă într-un mușchi neinfiltrat, așa cum

Scanned with OKEN Scanner

este recomandabil, acțiunea iritantă este mult mai puternică, dar și cea diuretică.

În administrarea i.v. preparatele organomercuriale sînt puțin iritante, în general. Dacă se repetă de multe ori sau la intervale scurte injecțiile i.v., se pot produce iritații ale endovenei, care evoluează de la simple dureri pe traiectul venei în timpul și după administrarea preparatului, pînă la tromboflebite ale venei respective. Introducerea lentă, în 5—10 minute, a substanței reduce mult această iritație.

Administrarea paravenoasă produce iritație locală intensă, cu dureri, tumefacție și înroșirea tegumentelor supraiacente, care evoluează rapid la necroză, cu escară importantă. Acesta constituie unul dintre motivele pentru care se evită adesea administrarea i.v. a diureticelor mercuriale.

În administrarea rectală, în supozitoare, acțiunea iritantă este foarte marcată, putîndu-se produce anorectite chiar hemoragice. În plus, pe această cale nu se asigură o resorbție bună, din cauză că supozitoarele sînt deseori insuficient păstrate.

În administrarea orală acțiunea iritantă este puternică, iar resorbția, inconstantă. Acești doi factori au făcut ca pe această cale să se administreze numai în mod excepțional diureticele organomercuriale. Preparatele comerciale care se pretează la această cale de administrare conțin echivalentul a 10—30 mg mercur, ceea ce constituie un puternic factor iritativ pentru mucoasa intestinală; aceasta cu atît mai mult cu cît epiteliul intestinal reprezintă unul dintre țesuturile cele mai sensibile la acțiunea toxică a mercurului. Întrucît mecanismele de resorbție intestinală sînt, în mare parte, foarte asemănătoare cu cele renale de transport activ, este explicabilă tulburarea pe care o produce mercurul în procesul de absorbție intestinală, astfel încît, iritația digestivă, împreună cu perturbările procesului de resorbție intestinală duc la instalarea *diareei.* Aceasta constituie cea mai importantă, deseori unica, manifestare digestivă care apare ca efect secundar nedorit în timpul tratamentului cu derivați organomercuriali pe cale orală.

Acțiunea iritantă locală pe care o exercită diureticele mercuriale a putut fi redusă, într-o oarecare măsură, prin asocierea cu teofilină sau cu derivați tiolici: tiosorbitol, cisteină, glutation. De altfel, aproape toate preparatele mercuriale folosite pentru acțiunea diuretică conțin diferite cantități din aceste substanțe. De exemplu, Novuritul conține 200 mg sare sodică de hidroximercurometoxipropilamidă a acidului camforic și 100 mg teofilină.

Manifestări de idiosincrazie au fost întîlnite în unele cazuri și numai după administrarea i.v.; dacă nu s-au luat măsurile necesare, acestea au evoluat fatal. Ele apar la cîteva minute după injecție și se caracterizează prin polimorfism simptomatic: astenie, anxietate, dureri musculare, senzația de opresiune toracică, transpirații profuze, tremurături ale extremităților, dispnee, cianoză, prăbușire tensională, care duc repede la exitus.

Din fericire, aceste grave accidente sînt rar întîlnite după prima administrare. Alteori, ele apar cu intensitate medie și cresc cu ocazia

Scanned with OKEN Scanner

administrărilor ulterioare, putîndu-se instala acelaşi tablou clinic grav după mai multe injecţii. De aceea aceste manifestări pot constitui semnalul de alarmă, care atrage atenţia asupra posibilităţii apariţiei accidentelor grave ; în acest caz, se va contraindica administrarea derivaţilor mercuriali pe cale i.v., iar calea i.m. va fi folosită cu multă prudenţă.

Manifestările alergice sînt rar întîlnite şi, fiind de mică importanţă, pot trece deseori neobservate. Ele se caracterizează prin *erupţii cutanate :* eritematoase, urticariene, pruriginoase, care apar la scurt timp după administrarea preparatului organomercurial, sînt localizate în jurul locului unde s-a injectat substanţa sau pot fi generalizate. Ele persistă cîteva zile şi apoi dispar, fără să mai apară la administrările ulterioare. S-au descris, în mod excepţional, cazuri de dermatită exfoliativă, care au apărut imediat după administrarea parenterală a acestor diuretice şi care au evoluat rapid spre exitus.

Dacă erupţiile nu au tendinţă la retrocedare, medicaţia antihistaminică este de real folos în aceste cazuri.

Febra medicamentoasă apare în mod brusc, imediat după administrarea parenterală, însoţită sau nu de manifestări cutanate. Ea durează 2—3 zile, după care temperatura se normalizează spontan. Dacă temperatura creşte cu mai mult de 2°, atunci devine utilă administrarea substanţelor antipiretice (acid acetilsalicilic, Acalor etc.) şi a medicaţiei antihistaminice.

Tulburările cardiovasculare sînt de gravitate extremă ; ele se manifestă prin *colaps cardiovascular* sau *fibrilaţie ventriculară.* Ambele accidente sînt expresia hipersensibilizării organismului la derivaţii organici de mercur. Fibrilaţia ventriculară, produsă prin creşterea exagerată a excitabilităţii cardiace, este incriminată ca factor cauzal al morţilor subite din timpul tratamentului cu diuretice mercuriale.

Accidentele tromboembolice sînt întîlnite mai ales la persoanele în vîrstă, cu ateroscleroză, la care răspunsul la diuretice a fost atît de puternic, încît a dus la hipovolemie, cu creşterea viscozităţii sîngelui şi a hematocritului. Pe fondul de ateroscleroză al acestor bolnavi, viscozitatea crescută a sîngelui constituie *primum movens* al modificărilor coagulabilităţii, care au ca rezultat apariţia de trombuşi, ce pot fi mobilizaţi în circulaţia generală ; de cele mai multe ori, acestea se localizează în teritoriul cerebral.

Pentru evitarea acestor accidente grave, posibile în timpul tratamentului cu diuretice mercuriale la bolnavii cu retenţie hidrosalină, se impune mult discernămînt în recomandarea acestui tip de medicaţie la persoanele în vîrstă. Deoarece aceste accidente sînt mult mai grave decît afecţiunea pentru care se indică acest tratament, se poate evita chiar administrarea derivaţilor organomercuriali la această categorie de bolnavi. În acest sens, se pot folosi alte diuretice, care, chiar dacă sînt mai puţin active, să fie mai puţin toxice (derivaţi tiazidici purinici, acetazolamida).

Tulburările echilibrului acidobazic, curent întîlnite în timpul tratamentului cu diuretice mercuriale, pot fi foarte pronunţate în cazurile

Scanned with OKEN Scanner

în care se continuă administrarea acestora și după ce diureza a încetat să mai crească. Pierderea mare de ioni de clor și de hidrogen prin urină duce la instalarea unei *alcaloze hipocloremice*. Aceasta, la un moment dat, poate duce la limitarea efectului diuretic (autolimitarea efectului). Scăderea marcată a concentrației sanguine a clorului și creșterea bicarbonatului sînt factori care impun întreruperea tratamentului.

Substanțele acidifiante (clorura de amoniu, acetazolamida etc.) sînt capabile să readucă la normal echilibrul acidobazic dereglat de diureticele mercuriale și să restabilească eficacitatea acestora.

Tulburările metabolismului electrolitic interesează mai ales ionul Na^+ și ionul K^+.

Hiponatremia este frecvent întîlnită după injectarea repetată, la intervale scurte, a diureticelor mercuriale. Eliminarea urinară de sodiu în cantități mari duce la scăderea concentrației sanguine a acestui electrolit. Diureza crescută, regimul hiposodat, pierderile de sodiu (prin vărsături, diaree, transpirații, paracenteze sau toracenteze repetate) constituie factori care, de cele mai multe ori intricați, duc la accentuarea tulburării electrolitice.

În cazul în care bolnavul nu se hidratează, *hiponatremia este însoțită de sindromul de deshidratare extracelulară*, care se caracterizează prin : apatie, astenie, crampe musculare, inapetență, sete intensă, grețuri, vărsături, crampe abdominale, stare confuzională și uneori comă. Scăderea volemiei este urmată de hemoconcentrație, retenție azotată și, în cazurile grave, se instalează insuficiența circulatorie periferică.

Aceste tulburări hidroelectrolitice pot fi evitate, dacă se ține seama de condițiile în care acestea pot apărea. Cel mai important lucru este ca bolnavul să primească mici cantități de clorură de sodiu (3—6 g/zi), sub strictă supraveghere medicală. Cantități mai mari pot declanșa edem pulmonar acut, iar cele inferioare acestei cifre favorizează apariția sindromului de deshidratare extracelulară.

O dată declanșate tulburările electrolitice, se va administra bolnavilor clorură de sodiu în perfuzie i.v., în concentrație hipertonă, în general 100—250 ml din soluția 5% fiind suficienți pentru reechilibrare. Se va controla concentrația sanguină și urinară a sodiului, pentru a avea o oglindă fidelă a balanței acestui electrolit. În caz de acidoză, sînt recomandabile perfuziile cu bicarbonat de sodiu (care are și avantajul aportului de sodiu), în soluție 14‰ sau cu lactat de sodiu M/6.

La bolnavii care primesc regim hiposodat, dar fără restricție de lichide, hiponatremia produsă de medicația diuretică este mult accentuată prin diluția realizată de acumularea de lichid în spațiul interstițial ; se realizează, astfel, un sindrom de *hiponatremie prin diluție*. În aceste cazuri, cu toate că bolnavilor li se administrează diuretice mercuriale, edemele, în loc să se reducă, se accentuează ; așa se întîmplă în unele situații în care bolnavii primesc medicație tonicardiacă și diuretice mercuriale, care sînt supuși la regim restrictiv de sodiu, dar fără reducerea corespunzătoare a cantității de lichide ingerate.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul acestor tulburări constă în administrarea de săruri de potasiu (clorură de potasiu, 2—4 g/zi, pe cale orală) și diuretice acidifiante : clorură de amoniu 10—15 g/zi (oral sau chiar i.v., în perfuzie, folosind soluție în concentrație de 1%) sau acetazolamidă. Se recomandă chiar administrarea de corticoizi, în vederea reținerii de sodiu.

Uneori se poate constata *hipokaliemie* după tratament cu diuretice mercuriale ; instalarea acestui sindrom este favorizată de existența unui hiperaldosteronism sau de administrarea, în prealabil, a clorurii de amoniu. În vederea evitării hipokaliemiei la bolnavii cu diureză excesivă după derivați organomercuriali, este recomandabilă administrarea de clorură de potasiu, 1—3 g/zi *per os*, timp de cîteva zile, iar în perioada de diureză maximă (la 12—24 de ore după administrarea i.m.), clorură de sodiu, în cantitate de 1—2 g/zi.

Accidentele hematologice sînt rare, dar pot fi de gravitate mare. Ele apar mai ales după administrarea repetată și la intervale scurte a diureticelor mercuriale. Astfel se poate produce *leucopenie*, care poate evolua repede spre *agranulocitoză*. Întreruperea tratamentului este obligatorie cînd numărul de leucocite a scăzut sub 4 000/mm^3, iar în cazul agranulocitozei, administrarea factorilor stimulatori ai granulopoiezei tratamentul substitutiv și antibiotic sînt absolut necesare. Se va contraindica, pentru toată viața, orice medicament cu potențial leucopenic.

S-au citat cazuri în care bolnavii care primeau cantități mari de diuretice mercuriale aveau manifestări de *intoxicație cronică cu mercur* : stomatită, colită, leziuni renale etc.

Au fost observate cazuri de *retenție de urină* la bolnavii cu diureze mari după tratament cu derivați organomercuriali. Administrarea de substanțe parasimpaticomimetice (Miostin, Neoezerină, Prostigmină etc.) duce la restabilirea activității contractile a vezicii urinare.

Cu toate că derivații organici de mercur nu au acțiune toxică asupra rinichiului normal, faptul că eliminarea lor se face aproape exclusiv prin secreție tubulară contraindică administrarea lor la bolnavii cu afecțiuni renale, glomerulare sau tubulare, la care pot produce insuficiență renală acută. La bolnavii hepatici, se administrează cu prudență, deoarece tulburările electrolitice, în special hipokaliemia, pot declanșa coma hepatică.

DERIVAȚII TIAZIDICI

O dată cu demonstrarea acțiunii diuretice pentru clorotiazidă, derivat sulfamidic din grupa benzotiadiazinelor, cercetările efectuate în ritm tot mai susținut în vederea obținerii de noi derivați mai puțin toxici și mai activi au dus la realizarea a numeroase substanțe diuretice care au îmbogățit arsenalul terapeutic. Evidențierea acțiunii antihipertensive proprii, dar mai ales de potențare a substanțelor antihipertensive curente, a sporit tot mai mult interesul pentru această clasă de diuretice.

Scanned with OKEN Scanner

Clorotiazida, capul de serie al derivaților benzotiadiazinici, datorită toxicității sale mari, a fost părăsită, cea mai amplă utilizare avînd-o în prezent hidroclorotiazida (derivatul hidrogenat al clorotiazidei). Aceasta este de circa 10 ori mai activă decît congenerul ei și mai puțin toxică. Diferitele modificări în structura de bază a clorotiazidei (saturarea legăturii între C_3—C_4, înlocuirea clorului de la C_6 cu fluor, substituire cu diferiți radicali organici la C_3) au dus la obținerea unor derivați a căror activitate este de la 10 ori mai mare (hidroclorotiazida), pînă la 2 000 de ori mai mare (ciclopentiazida = Navidrex).

Efectele secundare nedorite ale tuturor derivaților acestei grupe de medicamente sînt asemănătoare calitativ, diferențele constatate fiind de ordin cantitativ. Diureticele tiazidice pot produce tulburări digestive, ale echilibrului acidobazic și electrolitic, manifestări alergice, hematologice, accidente tromboembolice, tulburări ale metabolismului glucidic, și ale acidului uric.

Tulburările digestive sînt relativ rar întîlnite, în comparație cu numărul mare de tratamente cu acești derivați (în special cu hidroclorotiazidă). Ele constau în *grețuri, inapetență* și *vărsături,* care apar mai ales cînd substanța se administrează înainte de masă și în tratamentele de lungă durată. Uneori bolnavii cărora li s-a instituit acest tratament (mai ales în administrările de lungă durată) au *constipație*. Încetinirea tranzitului intestinal este expresia acțiunii ganglioplegice a derivaților tiazidici, care, în mod curent, este slab perceptibilă, ea fiind evidențiată prin potențarea acțiunii substanțelor ganglioplegice, cînd se administrează asociate.

Mecanismul de producere a grețurilor și vărsăturilor este iritativ, structura sulfonamidică fiind responsabilă de acțiunea iritantă gastrointestinală pe care o exercită toate substanțele similare.

Administrarea după masă și eventual cu 100—150 ml lapte a fiecărei prize zilnice reduce foarte mult efectul iritant digestiv al tuturor derivaților tiazidici. Dozele mari (în cazul hidroclorotiazidei peste 100—150 mg/zi), fără a avea efect diuretic mai puternic, au însă acțiune iritantă mai mare decît a dozelor medii. Întrucît durata de acțiune a acestor derivați este de 6—8 ore, se recomandă ca doza zilnică să fie repartizată în 2 prize, dimineața și la prînz; se va evita administrarea seara, pentru a permite bolnavului să se odihnească în timpul nopții.

Tulburarea echilibrului acidobazic constituie, în anumite limite, efectul acțiunii diuretice a acestor derivați. În funcție de mecanismul predominant al acțiunii diuretice, se poate produce:

Acidoză metabolică. Mecanismul intim al acțiunii diuretice a derivaților tiazidici este legat de intervenția acestora la două niveluri ale tuburilor renali:

— Tubul proximal, unde inhibă reabsorbția de sodiu, clor și apă. Mecanismul acesta este diferit de al diureticelor mercuriale, deoarece acțiunea tiazidicelor nu este influențată de dezechilibrul acidobazic, efectul se sumează cu al mercurialelor și acțiunea tiazidicelor nu este inhibată de DMP.

Scanned with OKEN Scanner

— Tubul distal, unde diminuează schimbul ionilor H^+ cu ioni Na^+ prin inhibarea anhidrazei carbonice, (mecanismul este asemănător cu al acetazolamidei, dar acțiunea este inferioară ca intensitate de aproximativ 25 de ori).

În cazul în care predomină acțiunea tiazidicelor la nivelul tubului contort proximal, inhibarea sistemelor de transport activ al sodiului existente la acest nivel, se exprimă prin eliminarea de sodiu în cantități mari. Pierderea de bicarbonați prin urină duce la acidoză, iar stimularea schimbului între ionii K^+ și Na^+, ca urmare a blocării anhidrazei carbonice (deci a schimbului între ionii H^+ și Na^+), duce la hipercloremie.

Alcaloză hipocloremică. În cazul inhibării la nivelul tubului proximal a resorbției sodiului, acesta se elimină de obicei cu o cantitate echivalentă de clor. Dacă se administrează diuretice tiazidice timp îndelungat sau dacă rezervele de sodiu ale organismului sînt scăzute, cantitatea de clor eliminată poate depăși pe cea de sodiu. În această situație, excesul de clor se va elimina legat de alți cationi (în special de potasiu). În plus, mai intervine în producerea alcalozei hipocloremice și faptul că deprimarea reabsorbției proximale a sodiului este mult mai puternică decît inhibarea anhidrazei carbonice.

Tulburările electrolitice interesează concentrația sanguină a sodiului și potasiului :

a) *Hiponatremia* este rar întîlnită în timpul tratamentului cu diuretice tiazidice, însă poate fi de gravitate mare. Ea constituie suma celor două acțiuni ale benzotiadiazinelor : inhibarea resorbției active a sodiului la nivelul tubului proximal și a celei prin schimb cu hidrogenul, prin mecanism carboanhidrazic.

Scăderea concentrației plasmatice a sodiului poate produce două feluri de dishidremii :

— *deshidratare extracelulară cu hiperhidratare celulară,* care evoluează cu hemoconcentrație și scăderea concentrației plasmatice a electroliților. Manifestările clinice sînt rezultanta celor două componente : deshidratarea extracelulară (astenie, uscăciunea pielii, hipotensiune arterială) și hiperhidratarea celulară (vărsături, somnolență, tulburări psihice etc.) ;

— *hiperhidratare extracelulară,* în cazurile în care pierderea excesivă de sodiu se însoțește de retenție de apă, se va produce acumularea ei în sistemul vascular (hipertensiune arterială, creșterea volemiei, hipotonie plasmatică, scăderea hematocritului) și în spațiul extravascular (edeme). Această situație este întîlnită în cazul edemelor ireductibile la bolnavii tratați cu tonicardiace și cu diuretice saluretice timp îndelungat, supuși unei diete strict desodate mult timp.

În vederea evitării acestor accidente, care pot fi severe uneori, se va recomanda bolnavilor administrarea de clorură de sodiu în cantități mici, 1—2 g/zi intermitent, 1—2 zile pe săptămînă.

b) *Hipokaliemia* este considerată drept cel mai frecvent efect secundar nedorit al diureticelor benzotiadiazidice. Cu toate acestea, administrarea, atît ca diuretice, cît și în tratamentul hipertensiunii arteriale

Scanned with OKEN Scanner

a hidroclorotiazidei, nu a dus la creşterea corespunzătoare a frecvenţei hipokaliemiei.

În tratamentul de scurtă durată şi cu doze moderate, organismul compensează scăderea potasiului seric, fără să fie nevoie de aport suplimentar de potasiu (aportul alimentar este suficient pentru acest lucru). Tratamentele de lungă durată, mai ales însoţite de restricţii de sodiu, la cirotici şi cardiaci, la care hiperaldosteronismul are rol important în producerea retenţiei hidrosaline, pot duce la accentuarea hipokaliemiei. Mecanismul de producere a hipokaliemiei este legat de influenţa diureticelor tiazidice asupra schimburilor pe care le suferă acest electrolit la nivelul tubului renal. În mod normal, potasiul este resorbit în totalitate în tubul contort proximal şi secretat în tubul distal (este aşa-numitul transfer bidirecţional al potasiului). Sub influenţa tratamentului tiazidic, scade cantitatea de potasiu resorbită proximal şi creşte cea secretată distal.

Date fiind urmările grave ale hipokaliemiei la bolnavii cardiaci supuşi tratamentului digitalic (creşte toxicitatea, în special cardiacă, a digitalei, putînd produce tulburări grave de excitabilitate sau de conducere) sau la cirotici (la care poate declanşa coma hepatică), aceasta trebuie corectată totdeauna.

Evitarea hipokaliemiei se face prin administrarea unui regim alimentar bogat în fructe şi legume. Dacă în timpul tratamentului se constată reducerea concentraţiei sanguine a potasiului, aceasta se va combate cu clorură de potasiu, pe cale orală, 2—3 g/zi. Dozele care depăşesc 3 g pot fi, uneori, cauză a hipersecreţiei de aldosteron, care vor accentua şi mai mult deficitul de potasiu. În cazurile grave, se va recurge la administrarea parenterală a clorurii de potasiu, în perfuzie i.v.

Manifestările alergice au fost rar întîlnite în timpul tratamentului cu sulfamide diuretice. Trebuie menţionată raritatea reacţiilor de hipersensibilizare după utilizarea terapeutică a benzotiadiazinelor, în comparaţie cu sulfamidele antiinfecţioase.

Se pot întîlni *erupţii cutanate* diferite: eritematoase, papuloase, urticariene, de intensitate mică; ele apar după cîteva zile de tratament şi durează cîteva zile, după care diminuează şi dispar spontan. Dacă acestea nu au tendinţă la retrocedare, administrarea de substanţe antihistaminice va grăbi dispariţia lor. S-au citat, excepţional, cazuri de *fotosensibilizare* la acest tip de medicaţie.

Febra medicamentoasă este rar întîlnită, dar merită să reţină atenţia, deoarece poate preta la confuzii. Ea poate apărea de la început sau în timpul administrării diureticelor tiazidice. În cazul în care depăşeşte 2°, se va combate cu substanţe analgetice curente (Acalor, acid acetilsalicilic) şi cu antihistaminice. După o întrerupere de 7—10 zile se poate relua, în mod obişnuit, administrarea acestor diuretice, fără să mai apară, de această dată, ascensiune termică medicamentoasă.

Manifestări hematologice se întîlnesc rar în timpul tratamentului cu sulfamide diuretice, în comparaţie cu cele produse de sulfamidele antimicrobiene. Ele se manifestă prin *trombocitopenie*, care apare precoce, durează tot timpul tratamentului şi se accentuează în funcţie de

creşterea dozelor şi a duratei administrării, dispărînd după un timp variabil de la întreruperea tratamentului. Uneori aceasta are ca manifestare clinică erupţia purpurică sau peteşială, care evoluează paralel cu scăderea numărului de trombocite din circulaţie. Examenul morfologic al trombocitelor nu evidenţiază modificări morfologice şi nici funcţionale ale acestora.

Leucopenia a fost foarte rar întîlnită, însă evoluează rapid spre agranulocitoză, care este de gravitate extremă; nu răspunde la tratamentul adecvat cu factori stimulatori ai leucopoiezei, la antibiotice şi la tratamentul substitutiv.

Mecanismul de producere a trombocitopeniei şi leucopeniei este, ca şi în cazul sulfamidelor antiinfecţioase, alergic, acestea constituind forme de manifestare a sensibilizării elementelor seriei albe şi trombocitare la această clasă de medicamente.

De remarcat că sulfamidele diuretice nu produc afectarea seriei roşii, aşa cum se întîmplă cu congenerii lor antimicrobieni.

Pentru evitarea accidentelor hematologice, este recomandabil ca periodic, săptămînal sau la 10 zile, să se cerceteze numărul de leucocite şi de trombocite din sîngele periferic; cînd acestea scad prea mult, se va suprima tratamentul şi se va relua, cu prudenţă, după 1—2 săptămîni, sub control hematologic atent.

Accidentele tromboembolice au fost rar întîlnite în practică şi mai ales înainte, cînd se foloseau mai mult substanţele ganglioplegice în tratamentul hipertensiunii arteriale. Asocierea diureticelor tiazidice cu substanţe ganglioplegice sau administrate la bolnavii care suferiseră o simpatectomie (lombară, periarterială etc.) a produs tromboze cerebrale sau coronariene. Pe lîngă scăderea volumului circulant şi creşterea consecutivă a viscozităţii sîngelui, intervine şi o moderată creştere a coagulabilităţii sanguine, produsă de aceste substanţe.

Tulburări ale metabolismului glucidic sînt întîlnite după tratamente prelungite cu diuretice tiazidice, în general după 2—3 luni de tratament şi se caracterizează prin *hiperglicemie*. După tratament cu diuretice tiazidice, se pot constata: instalarea unei hiperglicemii pe toată durata tratamentului, *evidenţierea unui diabet latent* sau *decompensarea unui diabet zaharat,* pînă atunci echilibrat; s-au descris chiar cazuri de *comă diabetică,* apărută sub acţiunea acestui tratament.

Mecanismul acţiunii hiperglicemiante a sulfamidelor diuretice nu este elucidat (alte sulfamide au, din contră, acţiune hipoglicemiantă). S-au emis ipoteze numeroase în explicarea acestei acţiuni, dintre care cele mai importante sînt:

— activarea insulinazei, care duce la inactivarea rapidă a insulinei endogene;

— insuficienţa secreţiei de insulină, ca urmare a pancreatitei acute, produsă de tiazidice;

— alterarea metabolismului glucidic, produsă de hipokaliemie;

— acţiunea toxică directă asupra aparatului β-insular pancreatic.

Hiperglicemia apare în mod frecvent după 2—4 săptămîni de la începerea tratamentului tiazidic şi dispare după cîteva zile de la suprima-

Scanned with OKEN Scanner

rea administrării medicației. Pentru evitarea acestui efect secundar nedorit, se va cerceta glicemia la începutul tratamentului și, periodic, în timpul acestuia. În cazul administrării la diabetici se va ține cont de această acțiune în stabilirea dozelor substanțelor antidiabetice.

Tulburarea metabolismului acidului uric este rareori manifestă clinic, de cele mai multe ori trecînd neobservată.

Ca urmare a interferării cu secreția tubulară a acidului uric (inhibă competitiv secreția sa tubulară), derivații tiazidici produc *creșterea concentrației sanguine a acidului uric*. Uneori se declanșează adevărate accese de gută.

S-a mai citat apariția *ginecomastiei* în timpul tratamentului cu diuretice tiazidice timp îndelungat. Ea apare după 2—3 luni de la începerea administrării și durează încă 2—3 luni după suprimarea tratamentului. Mecanismul de producere nu este cunoscut.

Alte efecte secundare citate *(hiperamoniemie, alterare funcțională renală, retenție azotată, tulburări neurologice)* sînt întîlnite în mod excepțional; mecanismul lor patogenic nu este elucidat.

În utilizarea terapeutică a diureticelor tiazidice trebuie să se țină seamă, în primul rînd, de perturbările în metabolismul acidobazic și electrolitic pe care le pot produce sau le pot accentua pe cele preexistente.

SPINOROLACTONA
(Aldactona)

Diuretic cu structură chimică și mecanism de acțiune diferit de al celorlalte substanțe diuretice, spironolactona își datorește acțiunea sa de creștere a volumului de urină asemănării sale structurale cu aldosteronul, căruia îi antagonizează efectul de favorizare a reabsorbției sodiului la nivelul tubului contort distal.

Datorită mecanismului său de acțiune, spironolactona își găsește indicația clinică principală în toate situațiile patologice în care hiperaldosteronismul reprezintă factorul principal al retenției hidrosaline.

Cu toate că la dozele folosite curent în terapeutică (100 mg/zi) în mod discontinuu (3—4 zile pe săptămînă) substanța este bine tolerată, totuși poate conduce la unele accidente terapeutice serioase.

Spironolactona poate produce tulburări digestive, tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic, manifestări neuropsihice, alergice și unele tulburări endocrine.

Manifestările digestive sînt, în general, puțin importante și prezente mai ales în administrările de lungă durată; de asemenea, frecvența lor crește paralel cu creșterea dozelor folosite. Pot apărea *grețuri, dureri abdominale difuze, vărsături, diaree;* s-au citat și rare cazuri de *hemoragii digestive.*

Tulburările digestive sînt legate de acțiunea iritantă a substanței asupra mucoasei gastrointestinale. Faptul că frecvența lor crește paralel cu doza și durata tratamentului, și că intensitatea lor scade dacă sub-

stanța se administrează după masă și în doze fracționate în mai multe prize zilnice pledează în acest sens. În orice caz, manifestările digestive de ordin iritativ nu sînt practic niciodată atît de intense încît să necesite întreruperea tratamentului.

Este foarte probabil că acțiunea iritantă digestivă pe care o produce spironolactona să fie produsă de structura sterolică din molecula sa. Această acțiune este, de altfel, întîlnită la toate substanțele medicamentoase cu structură sterolică, ca de exemplu : glicozizii digitalici etc.

Hemoragiile digestive citate în literatură, fiind reduse numeric, nu au valoare interpretativă. Dacă într-adevăr acestea au fost produse de către spironolactonă, mecanismul iritativ gastrointestinal care are ca urmare hipersecreție și leziuni ale peretelui gastrointestinal ar putea explica apariția manifestărilor hemoragice digestive. În acest caz, mecanismul de producere ar fi asemănător cu al cortizonului și derivaților săi.

Tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic au fost întîlnite la bolnavii care urmează acest tratament într-o proporție de 50%, cu intensitate diferită : de la modificări minime, evidențiate numai prin cercetări bioumorale, pînă la tulburări mari biochimice, cu tablou clinic zgomotos. Acestea interesează în special ionul, potasiu și sodiu, *hiperkaliemia și hiponatremia* fiind modificările cele mai importante. Eliminarea unor cantități importante de sodiu și de apă sub influența tratamentului cu spironolactonă poate duce la instalarea unei deshidratări extracelulare și hiponatremie. Dacă pierderile de sodiu și apă sînt moderate, nu apar semne clinice revelatoare ale acestor tulburări hidroelectrolitice ; în cazul în care sînt importante, atunci pot apărea manifestări clinice de deshidratare extracelulară.

În cazurile în care pierderile de sodiu și clor sînt importante, echilibrul Na/K este perturbat, iar concentrația sanguină a potasiului crește. Hiperkaliemia accentuează și mai mult hiponatremia, prin pierderile tubulare de sodiu și prin diluția lichidelor extracelulare, ca urmare a blocării resorbției ionului de sodiu la nivelul unui segment al tubului renal care este impermeabil pentru apă. Deshidratarea extracelulară, cît și hipotonia plasmatică astfel realizată sînt factorii care declanșează o serie de tulburări în schimburile de membrană între celulă și spațiul extracelular. Astfel are loc trecerea apei în celulă, unde produce tumefierea celulei și eliminarea de potasiu din celule în interstițiu, fapt care duce la creșterea concentrației acestui ion în spațiul interstițial și în plasmă. În funcție de concentrația sanguină a potasiului și a sodiului, pot apărea manifestări clinice de hiperpotasemie (peste 5—5,5 mEq/l) sau de hiponatremie (sub 120 mEq/l) : astenie, cefalee, stare de obnubilare, vărsături, scădere tensională marcată.

În aceste cazuri, întreruperea tratamentului cu spironolactonă, ca și a celorlalte medicamente care pot accentua sau întreține dezechilibrul hidroelectrolitic, este absolut obligatorie. În funcție de gravitatea tulburărilor clinice și biochimice, se va institui medicația adecvată, în cazurile grave tratîndu-se ca insuficiență suprarenală acută.

Aceste tulburări grave apar după tratament de lungă durată și cu doze mari, fiind foarte rar întîlnită în această formă.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența și gravitatea lor cresc în cazurile în care se fac tratamente asociate : spironolactone cu diuretice sulfamidice, cu corticosteroizi etc. Pentru a preveni apariția lor este recomandabil să se urmărească periodic, de 2 ori pe săptămînă, modificările electrolitice la bolnavii care primesc tratament cu spironolactone, mai ales la cei la care aceste manifestări pot fi accentuate de o suferință hepatică sau renală concomitentă.

În cadrul modificărilor biochimice în timpul tratamentului cu inhibitori ai aldosteronului este citată și *creșterea concentrației sanguine a ureei*; aceasta este însă puțin importantă și la scurt timp după întreruperea tratamentului valorile ureei sanguine se normalizează.

Manifestările neuropsihice sînt întîlnite cu frecvență variabilă în timpul tratamentului cu spironolactonă. Ele sînt de intensitate mică în general, ceea ce explică și posibilitatea trecerii lor neobservate și neinterpretate în legătură cu această medicație. Pot apărea *astenie, cefalee, somnolență, confuzie mintală, ataxie*. S-a semnalat chiar instalarea *comei hepatice*. Astenia și cefaleea sînt frecvent întîlnite la bolnavii care urmează acest tratament, dar, nefiind supărătoare și cedînd la medicația analgetică curentă, ele nu sînt luate în considerație. Somnolența și confuzia mintală sînt expresia clinică a perturbărilor metabolismului hidroelectrolitic, care sînt cu atît mai marcate, cu cît la instalarea lor participă mai mulți factori. Coma hepatică se poate instala la bolnavii la care componenta hiperaldosteronică a edemelor este importantă și la care funcțiile hepatice sînt grav afectate, ficatul nemaiputînd compensa, nici măcar în parte, acest dezechilibru. De aceea se impune multă prudență în administrarea spironolactonelor la bolnavii cu deficiențe grave hepatice și urmărirea permanentă, clinică și biochimică, a celor care primesc această medicație.

Manifestări alergice s-au semnalat rar în timpul tratamentului cu inhibitori de aldosteron. Ele sînt de importanță minimă și, întrucît dispar spontan, chiar în condițiile continuării administrării substanței, nu necesită precauții sau măsuri terapeutice speciale. S-au descris *erupții cutanate* eritematoase sau urticariene, în general localizate la diferite segmente ale corpului, care apar în primele 5—10 zile de tratament și dispar în cîteva zile.

Manifestări endocrine pot apărea, uneori, în timpul tratamentelor de lungă durată și cu doze mari, mai ales în cazul în care se asociază și medicație corticoidă. Astfel pot apărea *hirsutism* și *creștere moderată în greutate*, ca expresie a acțiunii virilizante și anabolizante a spironolactonei. Asemănarea structurală cu testosteronul conferă acestei substanțe o foarte slabă acțiune androgenică (aproximativ 1% din cea a testosteronului) și reduse efecte anabolizante (circa 5% față de testosteron). După întreruperea tratamentului, efectele endocrine dispar.

DIURETICELE ACIDIFIANTE

Mult folosite înainte de descoperirea diureticelor sulfamidice și tiazidice, diureticele acidifiante sînt din ce în ce mai puțin folosite astăzi.

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea lor diuretică redusă, pe de o parte, şi efectele secundare nedorite importante (uneori grave), pe de altă parte, au limitat foarte mult utilizarea lor terapeutică.

Dintre acestea fac parte clorura de amoniu (Diurocard), clorura de calciu şi nitratul de amoniu (acesta din urmă, fiind cel mai toxic şi producînd methemoglobinemie, a fost părăsit).

Mecanismul acţiunii diuretice a sărurilor acidifiante este mai mult interesant din punct de vedere biochimic, decît util în practică.

Efectele secundare nedorite care pot apărea în timpul tratamentului cu diuretice acidifiante sînt : manifestări digestive, tulburări ale echilibrului acidobazic şi electrolitic.

Manifestările digestive sînt frecvent întîlnite în timpul administrării sărurilor acidifiante ; ele sînt mai marcate pentru clorura de calciu decît pentru cea de amoniu, fapt pentru care tratamentul cu acest derivat este uneori repede abandonat. Bolnavii au *dureri epigastrice, greţuri şi vărsături* care îngreunează administrarea, în continuare, a medicaţiei pe cale orală ; de multe ori se însoţesc de scăderea apetitului. Aceste tulburări apar după 1—2 zile de tratament, putînd să se producă încă de la primele administrări.

Mecanismul de producere este iritativ, acţiunea iritantă gastroduodenală (în special gastrică) fiind atît de importantă, încît poate duce, în unele cazuri, la accidente hemoragice : *hemoragie digestivă.*

În vederea reducerii acţiunii iritante digestive, clorura de amoniu se administrează în drajeuri enterosolubile, formă sub care acţiunea iritantă este redusă, dar nu suprimată. Administrarea dozei zilnice în mai multe prize, la 2—3 ore interval, este mai incomodă pentru bolnav, dar poate evita iritaţia gastrică, mai ales dacă medicamentul se ia după masă.

Tulburările echilibrului acidobazic reprezintă exagerarea acţiunii principale a substanţelor acidifiante, prin care acestea îşi exercită acţiunea diuretică. Pe lîngă modificările hidroelectrolitice pe care le produce, acidoza scade hidrofilia proteinelor tisulare şi favorizează, în acest fel, mobilizarea apei din ţesuturi.

Acidoza constituie mecanismul farmacodinamic principal al acţiunii diuretice a sărurilor acidifiante. Depăşirea limitelor sau imposibilitatea compensării tulburărilor echilibrului acidobazic poate constitui cauza unor grave accidente.

În cazul administrării clorurii de amoniu sau de calciu, se realizează un *exces de ioni de clor,* în primul caz ionul amoniu fiind transformat în uree, în cel de-al doilea, ionul calciu fiind foarte puţin resorbit intestinal (în general se elimină prin scaun sub formă de fosfaţi sau carbonaţi). Ca urmare a excesului de ioni de clor, se va produce creşterea concentraţiei clorului în lichidul extracelular ; o dată cu mobilizarea lichidului interstiţial, cantitatea de ioni de clor care se filtrează glomerular este proporţional din ce în ce mai mare. Creşterea concentraţiei clorului în urina primitivă depăşeşte capacitatea de resorbţie a tubilor, încît o cantitate apreciabilă de clor (anion) va trece în urina definitivă

Scanned with OKEN Scanner

împreună cu o cantitate echivalentă de cation (cea mai mare parte este constituită din sodiu), care va antrena o cantitate echiosmotică de apă.

Astfel, administrarea derivaților acidifianți produce mobilizarea lichidelor acumulate în spațiul interstițial și eliminarea unor cantități importante de apă, clor și sodiu. Ca o consecință a acidozei produse de pierderea de sodiu, intră în acțiune mecanismele renale, care asigură homeostazia echilibrului acidobazic. Astfel, grație funcției sale amoniogenetice, rinichiul secretă ionul H^+ în schimbul ionului Na^+, excretînd NH_4Cl în loc de NH_3.

În condițiile în care rinichiul nu poate compensa pierderile de sodiu, ca, de exemplu, în cazurile de acidoză preexistentă, sau de insuficiență renală, *acidoza hipercloremică*, produsă de diureticele acidifiante, nemaifiind contracarată, va perturba și mai mult echilibrul acidobazic al organismului. În condițiile existenței unei afecțiuni renale care evoluează cu reducerea filtrării glomerulare, retenția de clor se însoțește de retenție azotată, care agravează și mai mult modificările biochimice și clinice ale acidozei.

De aceea este contraindicată formal administrarea clorurii de amoniu și de calciu la bolnavii cu acidoză, indiferent de cauza care a provocat-o, precum și în cazurile de insuficiență renală.

Tulburările electrolitice pot apărea în timpul tratamentului diuretic cu clorură de amoniu, mai ales la bolnavii cu insuficiență hepatică.

Creșterea cantității de NH_4^+, ca urmare a amoniogenezei sporite, va duce, în 2—3 zile, la stabilirea unui echilibru cantitativ între clorura de amoniu administrată terapeutic și clorura de amoniu eliminată urinar; stabilirea acestui echilibru are drept corolar încetarea acțiunii diuretice. Administrarea, în continuare, a clorurii de amoniu în doze terapeutice (6—10 g/zi) va duce la creșterea concentrației sanguine a amoniacului, putînd declanșa manifestări de *encefalopatie portală*.

De aceea este contraindicată administrarea clorurii de amoniu la bolnavii cu insuficiență hepatică.

În condițiile existenței a numeroase diuretice, aproape toate mai active decît sărurile acidifiante, se poate renunța la acest tip de diuretice la bolnavii hepatici și renali. Cînd se folosea nitratul de amoniu se întîlneau relativ frecvent cazuri de *methemoglobinemie*, produsă prin acțiunea ionului nitrat eliberat de această substanță.

S-au citat cazuri de *tulburări osmotice fetale* la femeile cărora li se administrau, în ultima perioadă a sarcinii, diuretice acidifiante. Astfel, administrarea clorurii de amoniu duce, atît la mamă, cît și la făt, la instalarea acidozei. Acidoza hipercloremică, la care se adaugă acidoza respiratorie a nou-născutului, face ca acesta să fie mult mai sensibil la hipoxia neonatală, iar manevrele obstetricale de reanimare a acestor copii să fie îngreunate foarte mult.

Utilizarea clorurii de calciu în scop diuretic este contraindicată la bolnavii cu insuficiență cardiacă tratați cu digitală, deoarece, prin creșterea excitabilității fibrei miocardice, pot apărea tulburări grave de ritm.

Scanned with OKEN Scanner

Date fiind valoarea diuretică limitată (potențarea diureticelor mercuriale) și gravitatea unor efecte secundare nedorite, pe de o parte, și posibilitatea înlocuirii lor cu sulfamidele diuretice, pe de altă parte, diureticele acidifiante sînt tot mai puțin utilizate în terapeutică.

DIURETICELE XANTICE

O dată cu descoperirea diureticelor moderne (inhibitorii anhidrazei carbonice, inhibitorii aldosteronului, derivații tiazidici etc.), utilizarea diureticelor xantice s-a redus foarte mult. Chiar și înainte, cînd împreună cu derivații organomercuriali, xanticele constituiau singurele diuretice, administrarea lor terapeutică era datorită, în primul rînd, inocuității lor, și în al doilea rînd acțiunii diuretice proprii.

Acțiunea diuretică a bazelor purinice este redusă ca intensitate și de durată relativ scurtă. Lipsa efectelor secundare nedorite permite administrarea lor timp îndelungat, ceea ce poate constitui, uneori, un avantaj, mai ales în cazurile în care celelalte diuretice sînt contraindicate. Mecanismul lor de acțiune nu este complet elucidat, cu tot numărul mare de cercetări efectuate în această problemă.

Privitor la acțiunea diuretică a bazelor xantice trebuie reținute cîteva aspecte :

— alterarea funcțiilor glomerulare și tubulare reduc la zero acțiunea lor diuretică ;

— în absența retenției hidrosaline, acțiunea diuretică este minimă ;

— diureza este predominant apoasă, dar se produce o eliminare de ioni de Cl^- și Na^+ în concentrație echimoleculară ; mecanismul de acidifiere a urinii nu este influențat.

Datele experimentale și clinice duc la concluzia că derivații xantici își exercită acțiunea diuretică printr-un mecanism tubular distal : inhibiția retroresorbției de sodiu, și anume, acea parte a sodiului care se resoarbe prin schimb cu ionul K^+. Cantitatea mică de sodiu resorbită prin acest mecanism, circa 150 mEq/24 de ore, explică slaba acțiune diuretică a derivaților xantici. Celelalte componente : creșterea permeabilității glomerulare, modificările hemodinamice renale și extrarenale au o importanță minoră, ele fiind numai menționate, fără a fi însă dovedite.

Efectele secundare nedorite care pot apărea în timpul tratamentului cu derivați xantici în dozele curente terapeutice (200—600 mg teofilină și 1—2 g teobromină/zi) sînt de mică importanță ; ele constau în tulburări digestive, nervoase și cardiace.

Manfestările digestive sînt cele mai frecvente și constau în *grețuri, vărsături și dureri epigastrice,* care apar mai ales după administrarea orală și în legătură cu ritmul de administrare a medicației xantice. Ele sînt mult diminuate dacă preparatul respectiv este luat după masă.

Mecanismul de producere a acestor tulburări este de ordin iritativ, structura purinică fiind responsabilă de acțiunea iritantă digestivă a tuturor preparatelor xantice. Cea mai marcată acțiune iritantă asupra mucoasei gastrointestinale (gastrică în special) o exercită teofilina și de-

Scanned with OKEN Scanner

rivații săi ; teobromina are acțiune iritantă mai slabă (sarea calciu-salicilică fiind foarte puțin iritantă, în comparație cu sarea natriu-salicilică a teobrominei).

Acțiunea iritantă digestivă a fost sesizată de mult și chiar valorificată în practica medicală. Cafeina a fost introdusă ca prînz de probă în explorarea capacității secretorii gastrice tocmai datorită acțiunii sale stimulante asupra glandelor secretorii gastrice.

Tulburările nervoase sînt de importanță mică, deseori trecînd neobservate. Ele sînt constatate mai frecvent în cazurile în care derivații xantici se folosesc pentru celelalte acțiuni, în afara celei diuretice. De aceea ele sînt mai des observate în special după administrarea preparatelor de teofilină decît după teobromină. Totuși, acțiunea stimulantă centrală este cea mai puternică pentru cafeină, urmată de teofilină și, în al treilea rînd, teobromina.

Astfel, după administrarea bazelor xantice bolnavii pot avea *insomnii, amețeli, irascibilitate crescută, agitație psihomotorie* și, după doze mari, chiar *convulsii.*

Faptul că manifestările de excitație centrală nu apar cu frecvență mare în timpul tratamentului cu derivați xantici se poate explica, în mare măsură, prin aceea că bolnavii primesc, în mod obișnuit, în cadrul medicației respective, și medicamente sedative-hipnotice, care contracarează efectul stimulant central al acestora. În orice caz, este recomandabil să se repartizeze astfel doza zilnică, încît ultima administrare să se facă la prînz ; cînd nu este suficientă administrarea numai a două prize zilnice (dimineața și la prînz), doza de seară trebuie administrată cu un preparat cu acțiune hipnotică (dormital, ciclobarbital, fenobarbital), în vederea evitării insomniei sau a somnului agitat.

Manifestările cardiace sînt întîlnite cu frecvență diferită și, chiar dacă sînt alarmante pentru bolnav, sînt lipsite de gravitate. Bolnavii au, uneori, *palpitații* în general cu ritm rapid, *senzația de fîlfîială în regiunea cardiacă, senzația de oprire a inimii.* Examenul clinic poate evidenția creșterea moderată a frecvenței cardiace (80—90 contracții/min.) sau extrasistole.

Tahicardia sinuzală sau aritmia extrasistolică sînt tulburări care se produc ca urmare a creșterii excitabilității nodului sinuzal sau prin apariția unor centri ectopici care produc contracții cardiace premature. Creșterea excitabilității cardiace este constatată cu frecvența cea mai mică după teobromină și cea mai mare după cafeină (de altfel este cunoscută aritmia extrasistolică după ingerarea de cantități mari de cafea).

Asocierea la medicația purinică a sedativelor, tranchilizantelor sau hipnoticelor previne sau suprimă toate tulburările cardiace, care apar prin creșterea excitabilității cardiace. În general, nu este necesară reducerea dozelor sau suprimarea tratamentului cu derivați xantici în aceste situații.

După un tratament de lungă durată cu diuretice xantice, se poate instala *toleranță.* În vederea evitării apariției acestui efect secundar, este recomandabil ca diureticele xantice să se administreze alternativ, în cure de 7—10 zile, urmate de o săptămînă pauză.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită slabei acțiuni diuretice, derivații xantici sînt astăzi din ce în ce mai puțin folosiți ca atare. Sînt folosiți frecvent în asociere cu diureticele mercuriale, din următoarele considerente :

— cresc solubilitatea derivaților organomercuriali ;

— scad acțiunea iritantă locală și cresc absorbția de la locul de injecție ;

— cresc concentrația urinară a diureticelor mercuriale ; întrucît concentrarea urinară a mercurului este condiția principală a acțiunii diuretice, reiese că derivații xantici exercită acțiune de potențare a efectului diuretic al organomercurialelor. De aceea majoritatea preparatelor organomercuriale conțin și un derivat xantic (în special teofilină) în fiola respectivă.

Administrarea de teofilină (0,24 g teofilinetilendiamină), i.v., la 2 ore după injectarea diureticului mercurial, este indicată, deoarece, în acest moment, concentrarea urinară a mercurului este maximă.

FUROSEMIDUL
(Lasix)

Diuretic modern, introdus în terapeutică în ultimii 5 ani, furosemidul se apropie, atît ca structură, cît și ca acțiune de derivații tiazidici, modul său de acțiune fiind însă mai complex decît al acestora. Substanța inhibă retroresorbția de sodiu la nivelul tubului proximal (ca și tiazidicele) și, în plus, la nivelul ansei Henle, și anume ramura ascendentă a acesteia. Este cu atît mai importantă această acțiune, cu cît ansa este sediul principal al modificărilor osmotice ale ionului Na^+.

La baza ansei, concentrația osmotică este aproximativ egală cu a plasmei (310 mEq/l), pentru a ajunge în vîrful ansei de 4 ori mai mare (1 200 mEq/l). De remarcat faptul că la acest nivel nu acționează nici unul dintre diureticele cunoscute. Acest mecanism particular de acțiune este conferit de intervenția substanței asupra celor două sisteme metabolice oxidative (aerob și anaerob) de furnizare a energiei necesare transportului sodiului din lumen în celula tubulară.

Cercetări moderne au arătat că energia necesară transportului sodiului în corticală (tubul contort proximal și distal) este asigurată prin metabolismul aerob, în timp ce energia necesară aceluiași proces în medulară este asigurată prin metabolismul anaerob (tiazidicele acționează numai asupra metabolismului aerob).

Particularitatea acțiunii diuretice a furosemidului constă în aceea că eliminarea de sodiu este de 2 ori mai mare decît a tiazidicelor (în 5 ore duce la eliminarea a 13 mEq/kilocorp, față de 5 mEq/kilocorp pentru tiazidice), raportul Na/K urinar fiind mai mare decît după administrarea diureticelor tiazidice. Modificarea acestui raport se face în special pe seama sodiului (potasiul este puțin influențat), spre deosebire de celelalte tiazidice, care influențează într-o măsură mai mult sau mai puțin egală eliminarea ambilor electroliți.

Furosemidul este bine tolerat local și general, efectele sale secundare nedorite fiind minime.

Scanned with OKEN Scanner

În administrare orală poate produce uneori *greţuri*, dar acestea sînt de mică importanţă şi dispar dacă preparatul se administrează după masă. Este foarte probabil că greţurile sînt produse prin mecanism iritativ, structura tiazidică fiind înzestrată cu moderată acţiune iritantă digestivă ; în cazul furosemidului, aceasta este minimă.

În administrare îndelungată, zilnic şi în doze mari (60—120 mg/zi, timp de 10—12 săptămîni), poate produce uneori pierderi importante de potasiu, cu scăderea concentraţiei sanguine a acestuia. Atît *hipokaliemia*, cît şi manifestările sale clinice (atunci cînd există) sînt influenţate prin administrarea concomitentă, în aceste cazuri, a sărurilor de potasiu *per os*, sau administrarea acestora imediat după tratament. Chiar şi regimul alimentar bogat în potasiu (fructe, citrice, spanac, tomate, cartofi) este suficient pentru a reechilibra balanţa potasiului în timpul tratamentelor de lungă durată cu furosemid.

În majoritatea cazurilor, după administrarea de furosemid se constată *creşterea acidului uric în sînge*. Este un efect secundar caracteristic tuturor tiazidicelor, produs prin mecanism competitiv : interferarea eliminării urinare a acidului uric prin derivaţii benzotiadiazinici. Aceasta este de mică importanţă, în general, uricemia revenind la normal imediat după întreruperea tratamentului.

Cu toate că are structură tiazidică, substanţa, nu influenţează glicemia, nici la persoanele normale, nici la cele diabetice şi nu are acţiune nefro- sau hepatotoxică.

În cazul administrării i.v., se va evita amestecarea soluţiilor de furosemid cu alte soluţii injectabile în aceeaşi seringă, deoarece se pot forma precipitate.

Lipsa efectelor secundare nedorite a făcut ca în ultimul timp indicaţiile furosemidului să se extindă şi în afara afecţiunilor care evoluează cu retenţie hidrosalină şi a hipertensiunii arteriale ; astfel, se foloseşte, cu foarte bune rezultate, în administrare i.v., în tratamentul edemului pulmonar acut.

TRIAMINOPTERIDINA
(Triamteren, Teriam, Dytac)

Diuretic sintetizat relativ recent, are structură chimică şi mecanism de acţiune diferit de al diureticelor cunoscute. Faptul că triaminopteridina produce scăderea retroresorbţiei tubulare de sodiu şi clor, creşterea eliminării de bicarbonat şi retenţia de potasiu sugerează că substanţa ar acţiona ca antialdosteronic, prin inversarea efectelor retenţionale ale hormonilor mineralocorticoizi. Această acţiune se manifestă la aceleaşi doze ca şi pentru spirolactonă, însă eliminarea de sodiu este superioară în cazul triaminopteridinei. Se consideră că mecanismul de acţiune este mai complex decît cel antialdosteronic, substanţa prezentînd, în plus, şi acţiune diuretică direct asupra schimburilor ionice la nivelul tubului distal, prin intermediul unor sisteme enzimatice.

Scanned with OKEN Scanner

Faptul că triaminopteridina nu spoliază organismul de potasiu constituie avantajul major față de majoritatea diureticelor cunoscute și în special față de tiazidice (hidroclorotiazida produce constant scăderea kaliemiei cu 20—30%, pe cînd triaminopteridina o creștere cu 10—25%, față de valorile inițiale). În cursul tratamentului cu acest diuretic, nu este necesară restricția de sodiu, ceea ce constituie un fapt important în condițiile în care bolnavii care necesită reproteinizare masivă au anorexie marcată, accentuată de regimul desodat.

Triaminopteridina este foarte bine tolerată, neînregistrîndu-se nici un accident sau incident serios, chiar în administrările de lungă durată; administrarea orală nu produce efecte secundare digestive nedorite. Substanța nu are acțiune hepatotoxică; se citează cîteva cazuri în care administrarea sa în perioada icterică nu a influențat defavorabil evoluția ulterioară, decolorarea făcîndu-se normal, iar testele funcționale hepatice nefiind modificate față de situația anterioară.

Cu toate că structural, triaminopteridina aparține clasei pteridinelor, care au acțiune asupra aparatului hematoformator, nu s-a constatat nici o modificare cantitativă sau calitativă a elementelor figurate ale sîngelui.

S-a constatat, însă, după tratamente de durată lungă cu triaminopteridină, *creșterea concentrației sanguine a ureei*, mai ales în cazurile în care acest diuretic se asocia cu derivați benzotiadiazinici.

Cercetările efectuate prin metoda *clearance*-ului au evidențiat scăderea filtrării glomerulare cu circa 30%, sub influența tratamentului, încît creșterea ureei sanguine a fost pusă în legătură cu scăderea filtrării glomerulare.

În general, creșterile sînt moderate, în medie 0,5—0,9 g‰ (fără să fie regulă, însă). În cazurile de ciroză ascitogenă etilică și în nefropatiile evolutive, s-au constatat creșteri care depășeau 0,8 pînă la 1,9 g‰; valorile reveneau la cele inițiale după 6—7 zile de la întreruperea tratamentului. În vederea evitării acestui efect secundar nedorit, este recomandabil ca administrarea triaminopteridinei să nu se facă în asociere cu tiazidicele, ci alternativ.

S-au citat, în mod excepțional, *somnolență și scădere tensională* moderată, de durată și intensitate mică, care nu au influențat conducerea tratamentului.

Speranțele puse în acest diuretic nu au fost justificate.

Indicațiile triaminopteridinei sînt limitate; în general, acest medicament se administrează în asociere cu diureticele tiazidice (preferabil alternativ), cu spironolactone sau cu corticosteroizi, atît în vederea potențării acțiunii principale, cît, mai ales, pentru reducerea efectelor secundare nedorite ale acestora (în special hipokaliemia).

INHIBITORII ANHIDRAZEI CARBONICE

Dintre numeroasele substanțe chimice capabile să inhibe activitatea anhidrazei carbonice *in vivo* sau *in vitro*, în terapeutică se folosește numai acetazolamida (Ederen, Diamox). Ea își exercită acțiunea sa predo-

Scanned with OKEN Scanner

minant la nivelul corticalei rinichiului şi mult mai puţin asupra celorlalte organe, în care este prezentă această enzimă: stomac, creier, pancreas, hematii. Acţiunea sa se manifestă la nivelul rinichiului, prin reducerea schimbului între ionii de Na^+ din urina primitivă şi ionii de H^+ din celulele tubulare renale.

Consecinţa acestor modificări ionice este eliminarea unor cantităţi mari de sodiu, potasiu şi bicarbonaţi, cu o cantitate izoosmotică de apă.

Speranţele puse în acest tip de medicaţie diuretică la apariţia sa nu au fost justificate de practică, pe de o parte din cauza acţiunii diuretice limitate, iar pe de altă parte, datorită efectelor secundare nedorite. Astfel acetazolamida poate produce tulburări digestive, neurologice, tulburări ale echilibrului acidobazic şi electrolitic, manifestări renale şi alergice.

Manifestările digestive sînt în general, rar întîlnite în practica medicală, foarte probabil datorită faptului că tratamentul cu acetazolamidă se face intermitent, în cure de 3—4 zile pe săptămînă. Bolnavii cărora li se instituie acest tratament pot avea *greţuri, scăderea poftei de mîncare* şi chiar *vărsături,* care apar după administrarea de doze mari şi după un timp mai îndelungat. Întrucît acest mod de administrare este recomandat bolnavilor cu insuficienţă respiratorie cronică, este explicabilă, astfel, frecvenţa mai mare a manifestărilor digestive la această categorie de bolnavi.

Mecanismul de producere a greţurilor şi vărsăturilor este iritativ, acţiune comună tuturor sulfamidelor. Raritatea tulburărilor după acetazolamidă în comparaţie cu cele postsulfamidice antimicrobiene se explică prin dozele mici şi durata scurtă, în cure intermitente, a acesteia.

Pentru reducerea efectului iritativ gastroduodenal, se recomandă administrarea medicamentului după masă.

Manifestările neurologice sînt destul de rar întîlnite în timpul tratamentului cu inhibitori ai anhidrazei carbonice. Ele constau în *somnolenţă, apatie, confuzie şi dezorientare temporospaţială,* care dispar la scurt timp după întreruperea administrării substanţei.

Atît somnolenţa şi dezorientarea, cît şi acţiunea antiepileptică a acetazolamidei au fost interpretate ca rezultate al acidozei metabolice pe care o produce substanţa sau ca rezultat 1 inhibării carboanhidrazei cerebrale ; această ultimă ipoteză pare mai verosimilă.

Tulburarea echilibrului acidobazic constituie, pînă la un punct, consecinţa acţiunii principale a acetazolamidei ; depăşirea limitelor fiziologice ale acestor perturbări metabolice constituie unul dintre principalele efecte secundare nedorite ale acestei medicaţii. Administrarea substanţei produce *acidoză hipercloremică.* Inhibarea schimbului între ionul de H^+ cu cel de Na^+ duce la activarea schimbului între ionul K^+ şi cel Na^+, ceea ce are drept rezultat creşterea secreţiei tubulare, respectiv a eliminării urinare, a potasiului. Inhibarea resorbţiei distale tubulare a sodiului produce creşterea concentraţiei urinare a bicarbonatului şi alcalinizarea urinii. Pierderea sodiului duce la acidoză metabolică, cu creşterea compensatorie a eliminării bioxidului de carbon prin respiraţie şi la scăderea concentraţiei sanguine a bicarbonatului. Scăde-

Scanned with OKEN Scanner

rea concomitentă a concentrației bicarbonatului în sînge și în lichidul extracelular, care evoluează cu concentrații crescute ale ionului Cl^-, produce acidoză hipercloremică.

Datorită capacității limitate a celulelor tubulare de a schimba ionul H^+ cu cationi ficși (baze fixe), în special cu ionul Na^+, capacitatea de compensare renală a perturbărilor compoziției lichidului extracelular este împiedicată ; de aceea va persista starea de acidoză pe toată durata tratamentului cu acetazolamidă.

Tulburările electrolitice cele mai importante care se produc în timpul tratamentului cu diuretice inhibitoare ale anhidrazei carbonice interesează ionul de potasiu. Astfel se produce *kiperkaliurie* și *hipokaliemie*.

Mecanismul acestor perturbări electrolitice este dublu :

— creșterea secreției active tubulare de ioni de K^+ în absența ionului H^+, care are rol de competitor ;

— hiperaldosteronismul secundar, prezent la majoritatea bolnavilor cu retenție hidrosalină, pentru care se administrează medicația diuretică.

Cînd scăderea concentrației sanguine a potasiului este marcată, aceasta poate avea consecințe importante asupra activității cardiace, mai ales la bolnavii cărora li se instituie, în acest timp, tratament digitalic.

În vederea reducerii acestui efect secundar nedorit în timpul tratamentului cu acetazolamidă, se recomandă o dietă bogată în fructe și zarzavaturi, care asigură un aport sufiicient de potasiu. În cazul în care acesta nu este suficient, se va administra clorură de potasiu *per os*, în doză de 2—4 g/zi. Se pot folosi bicarbonatul de potasiu și citratul de potasiu în cantități de 150—400 mEq/zi, care, pe lîngă aportul de potasiu pe care îl realizează, au acțiune de potențare a efectului diuretic al acetazolamidei.

Eliminarea marcată de potasiu și scăderea eliminării urinare a amoniacului, pe care le produce acetazolamida, sînt factorii importanți care contraindică folosirea acestui diuretic la bolnavii cu ciroză hepatică. La aceștia tulburările electrolitice produse de acetazolamidă pot duce la declanșarea manifestărilor de encefalopatie portală sau comă hepatică.

Autolimitarea acțiunii constituie un impediment în utilizarea terapeutică a substanței, cu atît mai mult cu cît aceasta nu interesează decît acțiunea principală, efectele secundare nedorite (respectiv tulburările electrolitice) nefiind influențate.

Scăderea concentrației plasmatice și în lichidul extracelular a bicarbonatului sub influența tratamentului cu acetazolamidă va avea ca urmare reducerea cantității de bicarbonat filtrată glomerular. Întrucît capacitatea funcțională tubulară renală este normală, întreaga cantitate de bicarbonat filtrat prin glomeruli este resorbită tubular. La aceasta contribuie și scăderea concentrației sanguine a potasiului.

Între resorbția tubulară a bicarbonatului și potasiul sanguin există o strînsă relație. În condițiile concentrațiilor sanguine normale de po-

Scanned with OKEN Scanner

tasiu (4—4,5 mEq/1) se retroresorb tubular 250 mEq pentru fiecare litru de filtrat glomerular; scăderea potasiului seric măreşte cantitatea de bicarbonat resorbită tubular şi hipokaliemia creşte eliminarea renală a acestuia.

Scăderea concentraţiei plasmatice produsă de acetazolamidă duce la creşterea cantităţii de bicarbonat retroresorbit tubular, ceea ce are ca urmare scăderea eliminării lui urinare şi limitarea acţiunii diuretice a substanţei.

De aceea tratamentele intermitente, 3—4 zile urmate 3—5 zile de pauză, permit reechilibrarea electrolitică şi creşterea acţiunii diuretice a acetazolamidei.

Accidente renale pot apărea după tratamentele de lungă durată (mai ales în cazurile de insuficienţă respiratorie cronică); s-au descris cazuri de *litiază renală* apărută după administrare de acetazolamidă. Acidifierea puternică a urinii creează mediu favorabil cristalizării şi precipitării acidului uric şi uraţilor.

În aceste cazuri se va avea în vedere că sărurile de magneziu contribuie la menţinerea cristaloizilor urinari în soluţie, evitînd precipitarea şi cristalizarea lor.

Manifestările alergice sînt rar întîlnite în timpul tratamentului cu acetazolamidă, însă uneori pot fi de gravitate mare. Astfel se pot întîlni *erupţii cutanate* diverse: eritematoase, papuloase, urticariene, care sînt în general de mică intensitate şi dispar după cîteva zile.

Parestezііle feţei şi extremităţilor, care apar în general de la primele administrări ale substanţei, sînt considerate tot ca manifestări de sensibilizare a organismului faţă de medicament.

Agranulocitoza este rar întîlnită, dar este gravă prin rezistenţa la tratamentul antibiotic, substitutiv şi stimulant al granulopoiezei. Ea este precedată de leucopenie, care trece foarte repede în agranulocitoză De aceea se impune cercetarea numărului de leucocite din sîngele periferic, la începutul tratamentului şi ulterior, săptămînal, pe toată durata administrării acetazolamidei. O dată apărut acest tip de efect secundar nedorit, se va contraindica pentru toată viaţa orice substanţă cu potenţial leucopenic.

Acest accident hematologic serios este interpretat ca fiind de origine alergică, expresie a unei reacţii de hipersensibilizare.

Manifestările alergice sînt comune tuturor substanţelor cu structură sulfamidică (antidiabetice, antimicrobiene, diuretice). Faptul că manifestările cutanate sînt mult mai rare în cazul utilizării acetazolamidei, în comparaţie cu sulfamidele antiinfecţioase, se poate explica prin administrarea exclusiv pe cale orală a acetazolamidei, cale cu potenţial sensibilizant foarte redus.

Dată fiind acţiunea diuretică slabă, pe de o parte, şi efectele secundare nedorite, pe de altă parte, acetazolamida se foloseşte rar singură; este indicată mai ales pentru acţiunea de potenţare a diureticelor mercuriale, în care caz acidoza produsă de acetazolamidă creşte diureza provocată de derivaţii organomercuriali.

Scanned with OKEN Scanner

ACCIDENTE ALE TERAPIEI CU CORTICOIZI ŞI ACTH

GLUCOCORTICOIZI

După descoperirea chimioterapicelor (sulfamidelor) şi a antibioticelor, descoperirea şi utilizarea terapeutică a hormonilor corticosuprarenali a constituit o realizare medicală deosebită, marcînd deschiderea unei etape terapeutice noi.

Termenii care se folosesc curent pentru desemnarea acestui tip de medicaţie sînt numeroşi ; pe lîngă faptul că încarcă în mod inutil memoria, mulţi sînt şi incorecţi.

Denumirea de medicaţie hormonală este evazivă şi se referă numai la produsele fiziologice ale glandelor a căror secreţie se varsă direct în sînge.

Termenul de corticosteroizi este, de asemenea, generic, el atrăgînd atenţia asupra tuturor hormonilor secretaţi de corticosuprarenală şi derivaţii acestora.

Glandele corticosuprarenale secretă trei tipuri de hormoni : glucocorticoizi (zona fasciculată), mineralcorticoizi (zona glomerulară) şi hormoni sexuali (zona reticulară) ; aceştia sînt secretaţi de partea din suprarenale a cărei origine este mezodermică.

Denumirea de steroizi suprarenali defineşte hormonii secretaţi de glandele suprarenale care au structura sterolică ; în acest caz, este vorba de produşii de secreţie ai corticosuprarenalei, care au toţi ca nucleu de bază sterolul (adrenalina, şi noradrenalina au structură separată de a acestora).

Termenul cel mai corect este de glucocorticoizi, deoarece se referă la acţiunea predominantă asupra metabolismului glucidic şi include atît hormonii, cît şi preparatele sintetice obţinute prin diferite modificări în structura derivaţilor naturali. De altfel, derivaţii naturali — cortizonul şi cortizolul (hidrocortizonul) — nu se mai folosesc în terapeutică decît foarte rar, ei fiind depăşiţi cu mult de preparatele sintetice.

Extinderea utilizării hormonilor glucocorticoizi şi a derivaţilor acestora de la indicaţiile substitutive la cele farmacoterapeutice a constituit saltul calitativ pe care l-a reprezentat corticoterapia.

În terapeutică se folosesc astăzi doze mari (chiar foarte mari), de glucocorticoizi, care depăşesc cu mult pe cele fiziologice, doze la care apar efecte farmacodinamice proprii glucocorticoizilor, necunoscute pentru concentraţiile fiziologice.

Scanned with OKEN Scanner

Pe măsură ce indicaţiile medicaţiei glucocorticoide s-au extins şi paralel cu creşterea dozelor, efectele secundare nedorite s-au înmulţit, atît numeric, cît şi calitativ.

Unele dintre efectele secundare nedorite ale medicaţiei glucocorticoide reprezintă exagerarea acţiunii lor principale pentru care sînt indicaţi în terapeutică, iar altele sînt manifestări care apar independent de acţiunea principală sau de acţiunile lor dorite. Astfel, în timpul tratamentului cu glucocorticoizi pot apărea tulburări metabolice diferite (ale metabolismului glucidic, protidic, lipidic, hidroelectrolitic), tulburări digestive, cardiovasculare, renale, cutanate, endocrine, hematologice, psihice şi infecţioase. Acestea pot fi atît de importante, încît — în multe cazuri — limitează sau impun renunţarea la această valoroasă medicaţie.

Tulburările metabolismului glucidic sînt importante, nu atît prin frecvenţa lor (sînt rare în comparaţie cu numărul mare de tratamente efectuate cu glucocorticoizi), cît mai ales prin aceea că, neavînd expresie clinică, ci numai biochimică, pot trece mult timp neobservate.

Se constată, astfel, apariţia unei *hiperglicemii,* la început fără glicozurie, tranzitorie, sau chiar a unui *diabet zaharat* ; în cazul preexistenţei diabetului, el poate fi agravat sau pot fi favorizate complicaţiile (infecţiile cutanate, coma diabetică).

Caracteristicile tulburării metabolismului glucidic, care apar în cursul tratamentului cu derivaţi glucocorticoizi — *diabetul steroid* — sînt :

— apariţia după tratament de lungă durată şi cu doze mari ;
— intensitate medie ; nu se produce acidoză ;
— rezistenţa la insulină şi sensibilitatea la sulfamidele antidiabetice ;
— dispariţia la scurt timp după întreruperea tratamentului.

Acţiunea diabetogenă a preparatelor corticoide folosite curent în terapeutică pe cale generală (prednison, dexametazon) este aproximativ egală, cu mult superioară însă derivaţilor naturali (cortizon, cortizol). Nu există, în prezent, un preparat corticoid lipsit de efectul diabetogen.

Uneori s-a constatat, în timpul tratamentului cu derivaţi corticosteroizi, *apariţia glicozuriei,* fără creşterea concentraţiei sanguine a glucozei ; aceasta se datoreşte reducerii reabsorbţiei tubulare renale a glucozei. Ea dispare însă imediat după încetarea administrării preparatului respectiv.

Mecanismul de producere a hiperglicemiei şi a efectului diabetogen al glucocorticoizilor este legat de acţiunea acestora asupra metabolismului glucidic. Ei inhibă activitatea hezokinazei şi a insulinei, pe de o parte, şi stimulează procesul de gluconeogeneză pe seama proteinelor, pe de altă parte.

Această acţiune este legată de structura complexă a acestor derivaţi, nu de nucleul sterolic propriu-zis (glicozizii tonicardiaci, colesterolul, hormonii sexuali, acizii biliari au structură sterolică dar nu influenţează metabolismul glucidic). Modificările chimice au dus la creş-

Scanned with OKEN Scanner

terea acțiunii antiinflamatorii, antireumatice și antialergice, dar și a celei hiperglicemiante.

Pentru evitarea acestui efect secundar nedorit, este recomandabil ca, înainte de a începe tratamentul cu derivați corticosteroizi, să se cerceteze glicemia. În cazul în care bolnavii de diabet necesită acest tip de medicație, se impune adaptarea unei noi posologii a medicației antidiabetice. De asemenea, se va ține seama de faptul că, la acești bolnavi, corticoizii favorizează apariția infecțiilor cutanate; în acest sens, dozele de corticoizi vor fi cît mai mici.

Tulburările metabolismului lipidic se traduc prin creșterea în greutate, care se face pe seama lipidelor. După tratamentele care depășesc 2—3 săptămîni, efectuate cu doze mai mari de 20 mg/zi de prednison, respectiv 2 mg dexametazon (Superprednol), bolnavii încep să se îngrașe. *Depunerea de grăsime* se face de predilecție în anumite regiuni: la față („*facies* în lună plină") și pe trunchi (în special pe abdomen); acest aspect contrastează cu grosimea membrelor, care rămîne nemodificată.

Mecanismul de producere a creșterii în greutate și a obezității este mixt, fiind rezultanta a mai multor acțiuni ale derivaților glucocorticoizi:

— stimularea procesului de lipogeneză,
— stimularea apetitului,
— setea intensă provocată de deshidratarea celulară,
— retenția hidrosalină și
— diabetul steroid.

Deseori anabolismul lipidic evoluează paralel cu creșterea concentrației sanguine a colesterolului.

Anabolismul lipidic este influențat într-un grad aproximativ egal de cortizon, cortizol, prednison și prednisolon; dexametazonul are acțiunea cea mai puternică, iar triamcinolonul este, practic, lipsit de acest efect.

Pentru evitarea apariției obezității în timpul tratamentului cu glucocorticoizi se va indica regim alimentar hiposodat, hipolipidic, hiperproteic. În cazul în care apetitul este mult crescut, se pot folosi substanțe care produc anorexie; se impune mult discernămînt însă, deoarece acestea pot favoriza apariția manifestărilor psihice sau le pot accentua pe cele produse de medicația corticosteroidă. În funcție de caz, se pot mări dozele de sedative-hipnotice folosite; acestea, la rîndul lor, pot reduce efectul anorexiant al preparatelor folosite în acest scop.

Tulburările metabolismului proteic în cursul corticoterapiei se caracterizează prin:

— *scăderea anabolismului.* Toți derivații glucocorticoizi, naturali sau sintetici, scad sinteza proteinelor, foarte probabil, ca urmare a utilizării aminoacizilor pentru formarea glucidelor. Această acțiune este evidentă la doze mici și după tratamente de durată medie;

— *creșterea catabolismului.* Degradarea proteinelor tisulare se accentuează sub influența tratamentului, ceea ce are ca urmare creșterea eliminării urinare de azot, fosfor, sulf.

Scanned with OKEN Scanner

Ca o consecință a interferării cu metabolismul proteic, în tratamentele de lungă durată glucocorticoizii produc, la adult scădere ponderală, iar la copii întîrzierea sau oprirea creșterii.

Acțiunea antianabolică și catabolizantă a glucocorticoizilor poate fi mult diminuată prin administrarea unui regim hiperproteic bolnavilor care urmează timp îndelungat acest tratament. Uneori este necesară administrarea de substanțe anabolizante, care, împreună cu dieta hiperproteică, poate evita acest efect secundar nedorit al corticoterapiei.

Tulburările metabolismului hidromineral sînt relativ frecvent întîlnite în timpul tratamentelor de lungă durată și cu doze mari de glucocorticoizi. Sînt interesate, în mod deosebit, metabolismul sodiului, potasiului și al calciului ; ca urmare a modificărilor suferite de ionul de sodiu, se produc perturbări și în circulația apei între sectoarele vascular și interstițial.

1. *Perturbările în metabolismul sodiului* se caracterizează prin retenție de sodiu, produsă prin creșterea retroresorbției tubulare renale. Acest efect este comun tuturor hormonilor secretați de corticosuprarenală și a derivaților sintetici ai hormonilor corticosuprarenali ; este maxim pentru mineralcorticoizi (aldosteron, corticosteron) și slab pentru hormonii sexuali. *Retenția de sodiu* este însoțită de creșterea reabsorbției de apă, încît — după administrarea de glucocorticoizi — crește atît cantitatea de sodiu, cît și volumul circulant. Întrucît schimburile între sectorul vascular și cel interstițial se fac foarte ușor, sodiul părăsește repede vasul și trece în spațiul extravascular, antrenînd o cantitate echiosmotică de apă. Aceste modificări duc la instalarea unui sindrom de *hiperhidratare extracelulară,* caracterizat clinic prin creșterea în greutate și apoi prin apariția edemului. Dacă se continuă reținerea ionului de sodiu, echilibrul hidroelectrolitic este tot mai mult dereglat, prin deplasarea unei cantități tot mai mari de sodiu și apă în spațiul extracelular, încît se ajunge la *deshidratare celulară* importantă. În acest caz, dezechilibrul hidroelectrolitic produs de reținerea sodiului și apei se completează cu scăderea potasiului și cu modificări acidobazice de tip *alcaloză.* Retenția de sodiu și apă este din ce în ce mai mare, deoarece, pe lîngă acțiunea proprie a glucocorticoizilor asupra resorbției tubulare, mai intervin o serie de factori, printre care cei mai importanți sînt :

— stimularea volum-receptorilor, produsă de lichidul acumulat în spațiul extracelular ;

— stimularea secreției de hormon antidiuretic ; acest hormon are acțiune de creștere a permeabilității membranei tubulare pentru apă.

La dozele curent folosite în terapeutică în scop antiinflamator și antialergic retenția hidrosalină este practic inexistentă. În utilizarea glucocorticoizilor pentru acțiunea lor antireumatică, date fiind dozele mari și durata lungă a tratamentului, acest efect poate fi evident ; se consideră că dexametazonul, metilprednisolonul și triamcinolonul nu produc retenție hidrosalină în condițiile respectării regimului hiposodat. Prednisonul și prednisolonul, în doze care în general depășesc 30 mg/zi,

Scanned with OKEN Scanner

pot produce oarecare retenție de sodiu și de apă, exprimată prin creșterea în greutate (nu însă pe seama depunerii de grăsime); glucocorticoizii sintetici — în special prednisonul, prednisolonul și dexametazonul — produc, dimpotrivă, creșterea diurezei prin :

— creșterea filtratului glomerular ;

— acțiunea deprimantă pe care o exercită acești derivați asupra hipotalamusului, sub controlul căruia se află secreția hipofizară (inclusiv a hormonului antidiuretic) ;

— antagonismul parțial între glucocorticoizi și aldosteron asupra transportului sodiului în celule.

Pentru a preveni apariția edemelor, este recomandabil ca în timpul tratamentului cu glucocorticoizi să se administreze bolnavului un regim hiposodat (0,2—0,5 g/zi). În majoritatea cazurilor, această măsură este suficientă ; dacă, însă, cu toate precauțiile, au apărut edemele, acestea răspund foarte ușor la medicația diuretică de tip tiazidic. În acest sens, se poate folosi hidroclorotiazida în doze de 50—75 mg/zi, timp de 3—4 zile.

2. *Tulburările metabolismului potasiului* sînt întîlnite relativ frecvent în cursul terapiei cu glucocorticoizi. Ele se traduc prin *creșterea eliminării urinare a potasiului* și, ca urmare, scăderea concentrației plasmatice a acestuia. Pierderile de potasiu se datoresc scăderii retroresorbției tubulare a ionului potasiu : schimbul ionic între sodiu și potasiu este perturbat, încît se resorb cantități mai mari de sodiu decît în mod normal, fapt ce are ca urmare eliminarea unor cantități crescute de potasiu. În producerea kaliuriei ar mai interveni, în plus, și acțiunea glucocorticoizilor asupra hipotalamusului și nucleilor supraoptici, care guvernează balanța hidrică a întregului organism.

Manifestările clinice ale *hipokaliemiei* sînt rareori evidente (astenie, dureri musculare) ; mai frecvent apar modificări electrocardiografice (alungirea progresivă a intervalului *Q-T*, inversarea undei *T*, subdenivelarea segmentului *ST*, tulburări de conducere atrioventriculară).

Dacă pierderile de potasiu sînt importante, se poate instala o *alcaloză hipokaliemică.*

Pentru evitarea apariției hipokaliemiei este indicat ca bolnavii care urmează tratament glucocorticoid să primească un regim alimentar bogat în zarzavaturi, fructe și crudități. Se poate administra și clorură de potasiu pe cale orală, dozele de 1—3 g/zi fiind suficiente pentru reechilibrarea electrolitică.

În vederea evitării instalării alcalozei umorale, se vor folosi diuretice acidifiante, care au capacitatea de a elimina excesul de bicarbonat din umorile organismului. În acest sens se pot recomanda clorura de amoniu în doze medii (4—5 g/zi) și acetazolamida, timp de 3—4 zile, reluîndu-se după o pauză de cîteva zile.

3. *Tulburările metabolismului calciului* au fost constatate încă de mult, cînd se foloseau în terapeutică extracte totale de corticosuprarenală. Izolarea diferiților hormoni din această glandă a dus la identificarea glucocorticoizilor ca factori responsabili ai pertur-

Scanned with OKEN Scanner

bărilor metabolismului calciului şi fosforului în timpul şi ca urmare a tratamentului cu diferite preparate de corticosuprarenală.

Toţi derivaţii glucocorticoizi duc la negativarea bilanţului calcic, caracterizat prin *apariţia osteoporozei,* la care se poate asocia, frecvent, un proces de *hiperosteoliză* ; pe acest fond pot apărea, *la copii, întîrzieri în creştere,* iar la adulţi *fracturi patologice* (mai frecvent localizate la colul femural şi la coloana vertebrală).

Frecvenţa acestor accidente este cu atît mai mare, cu cît perturbările metabolismului fosfocalcic sînt mai accentuate în cadrul afecţiunii pentru care a fost indicată corticoterapia (poliartrita reumatoidă, artroze etc.). De asemenea, dozele de Δ-cortizon care depăşesc 12 mg/zi (şi cele corespunzătoare în cazul utilizării altor derivaţi), administrate timp de peste 60 de zile, fac să crească foarte mult incidenţa acestui efect secundar nedorit al corticoterapiei.

Frecvenţa mai mare a proceselor de decalcifiere şi a osteoporozei la femeile în vîrstă de peste 50 de ani se explică prin absenţa acţiunii anabolizante proteice a hormonilor estrogeni pe de o parte şi predominanţei fiziologice la această vîrstă a catabolismului proteic, pe de altă parte.

Se menţionează, ca accident grav, *necroza avasculară a capului femural sau humeral,* care apare mai ales după administrarea intraarticulară a hidrocortizonului sau a prednisolonului.

Mecanismul tulburării metabolismului calciului şi fosforului este complex, factorii cei mai importanţi fiind :

— mobilizarea calciului din depozit, fapt care are ca urmare scăderea matricei osoase ;

— scăderea resorbţiei intestinale a calciului (acţiune de tip antivitamină D) ;

— scăderea resorbţiei tubulare a fosfaţilor ;

— insuficienta fixare a calciului la nivelul ţesutului osos ;

— scăderea resorbţiei tubulare a calciului.

Prin acest complex de acţiuni, se produce încetinirea procesului de osteogeneză şi creşterea catabolismului tramei osoase proteice, cu consecinţele sale — osteoporoza.

Mecanismul de producere a necrozei capului femural şi humeral este neelucidat încă. Faptul că aceste accidente apar mai ales după administrarea intraarticulară a hidrocortizonului şi Δ-hidrocortizonului sugerează un mecanism local în producerea proceselor necrotice osoase. Întrucît această complicaţie a fost semnalată şi în evoluţia sindromului Cushing, această explicaţie devine insuficientă. S-au emis diferite ipoteze, care acordă mare importanţă fragilităţii capilare crescute, proceselor tromboembolice şi scăderii activităţii osteoblastice.

Evitarea apariţiei osteoporozei în timpul şi ca urmare a tratamentului corticoid se face prin administrarea de calciu pe cale orală sau parenterală (clorură, gluconat, lactat de calciu etc.) şi de substanţe anabolizante (Metiltestosteron, Nerobol, Madiol, Dianabol, 4-clortestosteron etc.). Dacă au apărut modificări de demineralizare osoasă, tratamentul va fi susţinut, se vor administra preparate de calciu în doze

Scanned with OKEN Scanner

de 3—4 g/zi, preparate pe bază de fosfor (Remineron), vitamina D_2, preferabil parenteral, vitamina B_6 în doze de 250 mg/zi, extracte de timus.

Manifestările digestive sînt frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu derivaţi glucocorticoizi. Se constată, la majoritatea bolnavilor : *creşterea apetitului, pirozis, regurgitaţii acide, dureri epigastrice* spontane sau provocate prin palpare, *hemoragii digestive superioare* (hematemeză, melenă) ; s-au descris cazuri în care au apărut *ulcere gastroduodenale, perforaţii* ale ulcerelor preexistente.

Sub influenţa tratamentului glucocorticoid, se produce scăderea secreţiei de mucus (care are rol protector al mucoasei gastrice) şi scăderea gradului de polimerizare a mucopolizaharidelor mucoasei gastrice.

Asupra secreţiei gastrice, datele experimentale sînt unanime în a consemna acţiunea stimulantă a tuturor derivaţilor glucocorticoizi asupra secreţiei clorhidropeptice a stomacului. Toţi derivaţii glucocorticoizi modifică compoziţia în mucus a secreţiei gastrice şi măresc de două ori debitul acid. Cercetările histologice au evidenţiat, în aceste cazuri, creşterea semnificativă a celulelor parietale, modificări în infrastructura glandelor fundice, scăderea conţinutului în zimogen a celulelor, tumefacţia cisternelor ergastoplasmice.

În ceea ce priveşte această acţiune la om, părerile sînt împărţite, mergînd de la negarea oricărei acţiuni asupra secreţiei gastrice, pînă la exagerarea acesteia.

Corticoizii pot iniţia manifestările digestive sau le pot agrava pe cele preexistente.

Ulcerele apărute în timpul tratamentului, imputabile deci acestor derivaţi, cu cîteva caracteristici, care le deosebesc de cele apărute în boala ulceroasă şi anume :

— discreţia semnelor clinice. S-au citat foarte rare cazuri cînd existenţa acestora a fost anunţată de hemoragii digestive mari sau instalate brusc. Primele simptome care apar sînt, de cele mai multe ori, epigastralgiile ; ele sînt de mică intensitate şi se accentuează progresiv;

— lipsa periodicităţii, în special diurne, a manifestărilor clinice ;

— imaginea radiologică particulară : nişe izolată, fără spasm, fără modificări ale mucoasei şi conturului duodenului, fără interesarea peritoneului ;

— vindecarea rapidă, la scurt timp după întreruperea tratamentului, fără sechele cicatriceale ;

— nu recidivează.

Efectul ulcerigen al diverselor preparate glucocorticoide este sensibil egal, la doze terapeutice echivalente. Nu s-a reuşit, pînă în prezent, obţinerea unor derivaţi lipsiţi de acest efect nedorit.

Pentru evitarea accidentelor digestive, se va evita administrarea glucocorticoizilor la bolnavii cu suferinţe cronice gastroduodenale : gastrite cronice, gastroduodenite, boală ulceroasă. Dacă totuşi această medicaţie este absolut necesară, se vor lua cîteva măsuri de precauţie în vederea reducerii intensităţii acestora. Repartizarea dozei zilnice în 4—6 prize (la 6—4 ore interval), fiecare administrată cu 150—200 ml lapte dulce sau sub protecţie de antiacide, constituie măsuri eficace în

Scanned with OKEN Scanner

majoritatea cazurilor. Este recomandabil să se evite utilizarea bicarbonatului de sodiu, deoarece prin aportul de sodiu poate accentua tulburările hidroelectrolitice, favorizînd apariţia edemelor. Se pot folosi, în acest scop, substanţele antiacide insolubile (derivaţii de magneziu, de calciu), pansamentele digestive (bismut subcarbonic sau subnitric) sau medicaţia anticolinergică.

Tulburările cardiovasculare care apar în timpul corticoterapiei sînt relativ numeroase, fiind rezultatul a doi factori :

— retenţia hidrosalină, care creşte volemia şi poate produce hipertensiune arterială şi

— hipokaliemia, care produce diferite tulburări de ritm cardiac.

Hipertensiunea arterială este întîlnită în cazurile în care retenţia de sodiu şi de apă este atît de mare, încît duce la creşterea importantă a volumului circulant. Caracteristicile hipertensiunii postcortizonice sînt :

— apariţia după 2 săptămîni de tratament ;

— stabilizarea la valori moderate (precedată de labilitate tensională marcată) ;

— dispariţia sa după întreruperea administrării preparatului respectiv ;

— apariţia cu frecvenţă mai mare la persoanele hipertensive, în comparaţie cu cele normale ;

— este însoţită frecvent de anxietate.

Dacă creşterea tensională apare la un bolnav cu miocardul lezat anterior, acesta nu mai poate face faţă volumului circulant crescut, fapt care poate duce la instalarea insuficienţei cardiace.

Merită menţionat faptul că, în condiţii fiziologice, glucocorticoizii exercită acţiune tonică asupra aparatului cardiovascular şi în special asupra vasomotricităţii. În cazurile de colaps vascular, glucocorticoizii, redînd sensibilitatea fibrelor musculare netede ale vaselor la acţiunea mediatorilor chimici simpatici, contribuie la restabilirea echilibrului tensional.

Urmărirea zilnică a presiunii arteriale permite sesizarea ascensiunii tensionale de la început şi luarea măsurilor terapeutice necesare. Se va verifica regimul dietetic şi se va calcula cantitatea de sodiu din alimente. De multe ori administrarea diureticelor tiazidice (Nefrix, Ufrix) în doze medii, timp de 3—4 zile, este suficientă pentru a readuce la normal valorile tensionale. Dacă, totuşi, presiunea sanguină se menţine crescută, se impune întreruperea tratamentului corticoid. După cîteva zile de pauză, corticoterapia se poate relua, dar sub rezerva restricţiei severe a sodiului în alimentaţie.

Tulburările de ritm sînt rar întîlnite şi legate de scăderea concentraţiei plasmatice a potasiului. Ele pot fi constatate numai electrocardiografic sau pot avea şi expresie clinică (a se vedea capitolul „Accidente ale medicaţiei diuretice").

Administrarea zilnică de potasiu pe cale orală în doză de 3—6 g poate corecta, de obicei, tulburările. Dacă tulburările clinice sau electrocardiografice sînt grave, sînt necesare perfuziile i.v. cu săruri de po-

Scanned with OKEN Scanner

tasiu. Se va avea în vederea că pentru corectarea retenției hidrosaline produsă de corticoizi, administrarea diureticelor mercuriale este contraindicată, deoarece accentuează pierderea de potasiu. Pentru aceasta se pot folosi derivații tiazidici, cu rezultate destul de bune în aceste cazuri; în plus, aceștia au avantajul acțiunii antihipertensive.

Manifestările renale sînt variate, atît ca manifestare clinică și ca modificări biochimice, cît și ca intensitate, evoluînd de la poliurie cu kaliurie pînă la necroză renală bilaterală. În general, leziunile renale produse de glucocorticoizi sînt mai importante la bolnavii care au în antecedente diferite tulburări renale.

Nefritele kaliopenice postcorticoterapie se caracterizează din punct de vedere clinic, prin polidipsie, poliurie și izostenurie, iar biochimic prin retenție azotată moderată, albuminurie, cilindrurie și alcaloză.

Mecanismul de producere a acestor tulburări clinico-biologice este complex. Polidipsia este rezultanta acțiunii excitante directe a glucocorticoizilor asupra centrului setei din diencefal și a perturbărilor funcționale pe care le produc acești derivați asupra nucleilor supraoptici. În întreținerea polidipsiei intervin: poliuria, acțiunea corticoizilor de creștere a filtratului renal și distrucția proteică, respectiv eliminarea de potasiu. Aceste mecanisme duc la instalarea unui defect în mecanismul de concentrare a urinii, care are ca rezultat eliminarea urinii definitive cu o densitate apropiată de a plasmei (izostenurie). Poliuria, prin modificările echilibrului hidroelectrolitic pe care le produce, accentuează polidipsia.

Modificările histopatologice renale constatate în aceste cazuri sînt de tip tubulointerstițial, comune celor din sindromul Conn (hiperaldosteronismul primar) și din hiperaldosteronismul secundar.

În cazul în care preexistă o afecțiune renală, medicația glucocorticoidă accentuează tabloul clinic și modificările biochimice ale acestora. Astfel, prin acțiunea antianabolică și catabolizantă proteică, pot determina azotemie sau o pot accentua pe cea existentă, ducînd la instalarea insuficienței renale acute.

Medicația corticoidă, mai ales în cazul utilizării dozelor mari și timp îndelungat, poate accentua tulburările hidroelectrolitice din bolile renale. În special afecțiunile care evoluează cu hiperkaliemie (insuficiența renală cronică cu diaree și vărsături, nefritele interstițiale, hipertensiunea malignă, însoțită de poliurie, insuficiența renală acută în faza poliurică, tubulopatiile cronice) vor fi agravate de glucocorticoizi, prin accentuarea hipokaliemiei și prin transformarea acidozei umorale a acestora în *alcaloză metabolică*.

Cele cîteva cazuri de *necroză renală bilaterală* descrise în literatură obligă la prudență în administrarea acestei medicații la bolnavii renali.

Pentru evitarea acestor accidente, este contraindicată folosirea glucocorticoizilor în afecțiunile renale, cu excepția sindromului nefrotic și a nefritelor de orgine reumatismală sau alergică. Chiar și în utilizarea în nefroza lipoidică a copilului, care necesită tratament intens și prelungit, corticoizii pot produce tulburări hidroelectrolitice importante:

Scanned with OKEN Scanner

deshidratare, hipokaliemie, hipertensiune arterială, retenție azotată, oprirea creșterii și redeșteptarea focarelor de tuberculoză.

Manifestările cutanate sînt întîlnite în special după tratamentele de lungă durată cu glucocorticoizi; ele se manifestă prin apariția de vergeturi, hirsutism, acnee, întîrzieri ale cicatrizării plăgilor.

Vergeturile apar, atît în regiunile care suferă un proces de distensie (abdomen și șolduri), cît și pe brațe, umeri și în alte regiuni. Această localizare face ca vergeturile postcorticoterapice să se deosebească de striațiile cutanate care apar la persoanele obeze și la gravide, localizate pe abdomen, regiunile mamare, șolduri. Culoarea vergeturilor care apar în urma tratamentelor cu glucocorticoizi este albicioasă-sidefie sau purpurică; în acest din urmă caz, fragilitatea capilară crescută, produsă prin scăderea proteinelor din structura peretelui capilar și prin transvazarea eritrocitelor, este cea care imprimă striațiilor culoarea purpurică.

Mecanismul de producere a acestor modificări cutanate este același cu cel din sindromul Cushing. Se produce degenerarea țesutului elastic, sărăcirea substanței fundamentale în mucopolizaharide, atrofia corionului, reducerea numărului de celule conjunctive; elasticitatea pielii este mult scăzută. Din cauza modificărilor țesutului conjunctiv, vasele sanguine apar foarte mult dilatate, cu pereții subțiați; fragilitatea vasculară crescută explică apariția hemoragiilor și a echimozelor cutanate.

Hirsutismul postcorticoterapic se caracterizează prin apariția părului în regiunile în care, în mod normal, nu există sau prin accentuarea pilozității în diferite regiuni: torace, coapse, gambe, brațe. Acest efect secundar nedorit este mai accentuat la femei, la care poate constitui motiv de întrerupere a tratamentului. La bărbați s-a constatat, în unele cazuri, căderea părului în regiunea capului și accentuarea pilozității în regiunea toracică, abdominală și pe coapse.

Apariția acestor modificări ale pilozității este interpretată ca expresie a efectelor androgenice exercitate de produșii de metabolism ai steroizilor corticosuprarenali.

Acneea apare după 2—3 săptămîni de tratament cu glucocorticoizi; ea are multe caracteristici comune cu acneea polimorfă, juvenilă, și anume: apare cu frecvență mai mare la tineri, este predominant papuloasă și mai rar papulopustuloasă, are aceleași localizări de predilecție (pometii obrajilor, fruntea, bărbia, nasul, regiunea pectorală și dorsală).

Ea este considerată ca o manifestare seboreică, asociată cu o stafilococie cutanată, favorizată de corticoterapie. Întrucît nu este supărătoare, nu se însoțește de complicații și dispare la scurt timp după întreruperea tratamentului, acneea nu ridică probleme de ordin terapeutic.

Întîrzierea cicatrizării plăgilor este evidentă mai ales cînd acestea sînt localizate pe tegumente. Această acțiune se datorește faptului că glucocorticoizii inhibă migrarea leucocitelor și fagocitoza, creșterea celulară, încetinesc diviziunea și deprimă unele func-

ţii celulare, dintre care cea mai importantă este sinteza proteinelor. Aceşti derivaţi inhibă formarea fibrocitelor şi a substanţei fundamentale, precum şi formarea ţesutului de granulaţie.

Manifestările endocrine apar după tratamente îndelungate şi cu doze mari de glucocorticoizi ; ele se datoresc hipercortizolismului exogen, care dereglează mecanismele de *feed-back*, ce coordonează activitatea glandelor cu secreţie internă. Existenţa unei concentraţii sanguine crescute de corticoizi produce două feluri de tulburări în funcţia glandelor endocrine, prin :

— imposibilitatea reluării imediate a funcţiei secretorii corticosuprarenale după întreruperea tratamentului (insuficienţa corticosuprarenală) şi

— inhibarea secreţiei stimulinelor hipofizare : în mod specific corticotropina, şi nespecific tireostimulina, gonadostimulinele etc., în timpul tratamentului cu glucocorticoizi.

Insuficienţa corticosuprarenală este frecvent întîlnită după suprimarea administrării derivaţilor glucocorticoizi, în special a dexametazonului.

Instalarea unei inerţii corticosuprarenale secundară corticoterapiei face ca bolnavii să fie incapabili de a reacţiona la diferiţii factori de *stress* : traumatici, infecţioşi, toxici etc. În aceste cazuri, se instalează o simptomatologie clinică asemănătoare cu a bolii Addison. Bolnavii pot prezenta astenie fizică şi psihică marcată, accentuată de eforturi, anorexie, hipotensiune arterială (în special ortostatică).

În cazul utilizării dozelor mari de glucocorticoizi şi pe timp îndelungat, poate apărea un sindrom Cushing, caracterizat prin : creşterea presiunii arteriale, obezitate, hirsutism, tulburări menstruale, vergeturi, acnee, edeme, stare de slăbiciune, tulburări psihice, infecţii. Tabloul clinic se estompează, dispărînd după întreruperea tratamentului. La dozele folosite curent în terapeutică pe o perioadă medie de timp, sindromul Cushing apare foarte rar.

S-au descris, de asemenea, cazuri în care, la încetarea tratamentului glucocorticoid, reapare tabloul clinic al bolii pentru care s-a instituit această medicaţie şi anume : crizele de tip addisonian, poliartralgiile, modificările obiective articulare, febra, reacţia panangeitică şi panmezenchimală din cadrul poliartritei reumatoide. În mod sugestiv, acestui tablou clinic i s-a dat denumirea de *pseudoreumatism steroidic*. Uneori, el poate evolua pînă la veritabile colagenoze : *colagenopatii cortizonice*.

Apariţia manifestărilor de insuficienţă corticosuprarenală după sistarea corticoterapiei se datoreşte, la început, punerii în repaus a glandelor suprarenale, apoi atrofierii lor care se produce ca urmare a acţiunii inhibitorii a corticoizilor asupra secreţiei de ACTH.

Pentru evitarea apariţiei insuficienţei corticosuprarenale cronice în timpul tratamentelor de lungă durată cu derivaţi glucocorticoizi, întreruperea administrării acestora se va face treptat, prin reducerea progresivă a dozelor ; acest mod de administrare permite dezinhibiţia progresivă a ACTH endogen.

Scanned with OKEN Scanner

Inerţia corticosuprarenală poate fi preîntîmpinată prin administrarea de ACTH, preferabil preparate de depozit, în doze de 25—50 mg/zi, cîte 2—3 zile pe lună sau 1—2 zile la sfîrşitul tratamentului glucocorticoid, în aceleaşi doze. Uneori, inerţia corticosuprarenală este atît de mare, încît la sfîrşitul tratamentului corticoid, administrarea de ACTH, chiar în perfuzie i.v., sub protecţie de hidrocortizon, rămîne fără răspuns. Pentru acest motiv este recomandabilă administrarea intermitentă de ACTH, chiar în timpul tratamentelor de lungă durată cu corticoizi.

Insuficienţa tiroidiană este rar întîlnită în timpul tratamentelor de scurtă durată şi cu doze medii de glucocorticoizi. Ea apare cu frecvenţă mai mare după administrarea de lungă durată şi cu doze mari, la instalarea sa participînd mai mulţi factori :

— acţiunea antitiroidiană a acestor derivaţi ;

— inhibiţia secreţiei de tireostimuline hipofizare, produsă de excesul de glucocorticoizi din sînge ;

— competiţia tisulară între glucocorticoizi şi hormonii tiroidieni prin inhibarea deiodazelor, efect care are ca urmare imposibilitatea transformării tiroxinei în triiodtironină ;

— scăderea receptivităţii tisulare.

Chiar în cazul în care apare hipotiroidia, ea este rapid reversibilă după întreruperea tratamentului glucocorticoid ; cînd este supărătoare, se poate institui tratament substitutiv (extracte totale de glandă tiroidă sau hormoni). Dozele zilnice necesare în aceste situaţii sînt reduse, iar durata administrării lor este scurtă.

Insuficienţa gonadică este întîlnită atît la bărbaţi, cît şi la femei, în special după tratament cu doze mari de glucocorticoizi. La bărbat pot apărea : hipertricoză, căderea părului de pe cap, impotenţa sexuală, ca expresie a scăderii funcţiilor testiculare pe linie androgenică şi spermatogenică. La femei s-au semnalat : hirsutism, frigiditate şi tulburări menstruale, care pot evolua pînă la amenoree secundară sau avorturi, ca urmare a insuficienţei ovariene pe linie estrogenică şi progesteronică (aceasta din urmă fiind mai accentuată).

Insuficienţa gonadică este reversibilă la scurt timp după suprimarea tratamentului corticoid.

Modificările sanguine care apar ca efecte secundare nedorite în timpul corticoterapiei sînt cele care interesează procesul de coagulare. Ele se manifestă prin *tromboembolii*, a căror gravitate este în general mică ; s-au descris însă cazuri de embolii pulmonare cu evoluţie fetală. S-a constatat că frecvenţa accidentelor tromboembolice este mult mai mare la bolnavii cărora li se instituie tratament cu doze mari de preparate glucocorticoide decît la cei care primesc doze medii sau scăzute. Fără a se cunoaşte mecanismul acestui accident terapeutic, el pare legat de scăderea timpului de coagulare, pe care o exercită toţi derivaţii glucocorticoizi.

Pentru evitarea accidentelor tromboembolice la bolnavii cu hipercortizolism terapeutic, la cei cu factori predispozanţi la tromboze vasculare este recomandabil a se face tratament profilactic cu substanţe anticoagu-

Scanned with OKEN Scanner

lante, în cazul în care administrarea glucocorticoizilor în doze mai mari este absolut necesară.

Manifestările psihice sînt frecvent întîlnite în timpul tratamentului corticoid, fiind estimate la 15%. Primul efect psihic, şi cel mai frecvent, este cel euforizant, care se asociază cu ideaţie rapidă şi creşterea randamentului intelectual ; apare după 5—7 zile de la începerea tratamentului. Sînt întîlnite, cu frecvenţă relativ crescută : *logoreea, irascibilitatea, dispersarea atenţiei, insomnia, somnul agitat, confuzia mintală, manifestările de tip maniaco-depresiv.*

Cercetările electroencefalografice efectuate la bolnavii cu manifestări psihice de intensitate mică sau moderată au arătat încetinirea ritmului cerebral pînă la dezorganizarea traseului, cu dispariţia ritmului alfa, apariţia undelor lente din banda delta difuz şi uneori sub formă de descărcări.

S-au descris *tentative de sinucidere,* mai ales la începutul introducerii în terapeutică a acestui tip de medicaţie. Frecvenţa destul de mică a manifestărilor psihice în practică este posibil să se datoreze faptului că tratamentele cu doze mari de glucocorticoizi se fac în spital, unde bolnavilor li se asociază, în mod obişnuit, şi o medicaţie sedativă (Dormital, fenobarbital, Ciclobarbital, Meprobamat etc.), care diminuează acţiunea excitantă centrală a corticoizilor.

Mecanismul de producere a manifestărilor psihice nu este lămurit. Nu se ştie dacă acestea constituie o acţiune specifică a derivaţilor glucocorticoizi sau a metaboliţilor lor ; de asemenea, nu se cunoaşte partea din structura chimică responsabilă de acest efect. Nu s-a constatat un paralelism între apariţia şi intensitatea tulburărilor psihice, pe de o parte, şi dozele folosite, durata tratamentului şi celelalte manifestări de hipercorticism, pe de altă parte. Singura relaţie constatată pînă în prezent este aceea între intensitatea acestor tulburări şi starea psihică a bolnavului ; cele mai grave accidente de acest tip sînt întîlnite la bolnavii cu tulburări anterioare ale personalităţii sau cu manifestări psihice în antecedente. Absenţa antecedentelor psihice, ca şi toleranţa bună a seriilor anterioare de tratament cu glucocorticoizi sau ACTH nu constituie însă o garanţie că nu vor apărea astfel de tulburări după tratamentul glucocorticoid. Reapariţia manifestărilor psihice la reluarea tratamentului este foarte probabilă.

Pentru evitarea apariţiei tulburărilor psihice, este recomandabilă asocierea glucocorticoizilor cu substanţe cu acţiune sedativă (bromuri, extract de valeriană), tranchilizante (Meprobamat, clordiazepoxid = Napoton) neuroleptice (promazină = Romtiazin, clorpromazină = Clordelazin) sau hipnotice (derivaţi barbiturici). În tratamentele de lungă durată cu corticoizi, această asociere este obligatorie, mai ales la bolnavii cu manifestări psihice în antecedente.

În cazul în care tulburările psihice au apărut, dacă sînt importante sau cînd nu răspund la tratamentele cu substanţe deprimante ale sistemului nervos central, se impune întreruperea corticoterapiei. În general, după 5—7 zile manifestările clinice dispar, iar traseul electroencefalografic se normalizează. Manifestările psihotice pot persista însă

Scanned with OKEN Scanner

timp îndelungat după întreruperea administrării de glucocorticoizi, necesitînd, uneori, 6—10 săptămîni pînă la remisiunea lor completă.

Tulburări din partea musculaturii striate au fost observate relativ frecvent în timpul tratamentului glucocorticoid. Ele se manifestă prin oboseală musculară accentuată la eforturi minime (urcatul cîtorva trepte, mers pe teren plat, ridicarea de pe scaun sau trecerea de la clino- la ortostatism etc.), însoțită, uneori, de hipotrofii musculare. De predilecție sînt interesate masele musculare ale coapsei (în special cvadricepsul) și ale fesei. Aceste tulburări ale musculaturii striate au fost denumite generic *miopatie steroidiană*; ele pot fi întîlnite în cursul administrării oricărui derivat glucocorticoid, însă frecvența cea mai mare a fost constatată după triamcinolon.

Mecanismul de producere a miopatiei steroidiene este complex; sînt incriminați ca factori principali tulburarea metabolismului proteic (exagerarea acțiunii antianabolice și catabolizante) și al potasiului (hipokaliemia).

Pentru prevenirea acestui efect secundar nedorit, se va administra bolnavilor un regim hiperproteic și se va adăuga potasiu pe cale orală, în doze medii. O dată apărută această complicație, tratamentul trebuie să fie mai energic sub raport igieno-dietetic și medicamentos. Astfel, se va mări doza de proteine la 1,25—1,75—2 g/kilocorp/zi, se va crește aportul alimentar de potasiu (fructe, zarzavaturi, legume, sucuri); este indicat mesajul mușchilor cu tendință la hipotrofie. Tratamentul medicamentos se face cu substanțe anabolizante (testosteron, metiltestosteron, metilandrostendiol etc.) în doze mari și cu săruri de potasiu pe cale orală.

Acțiunea antipiretică a glucocorticoizilor constituie, de cele mai multe ori, un efect secundar nedorit, deoarece poate masca semnele de evolutivitate a bolii pentru care s-a recomandat această medicație sau a complicațiilor acestora. Astfel, febra și manifestările clinice subiective și obiective ale toxemiei unei boli infecțioase pot fi repede ameliorate, în timp ce procesul infecțios, bacteriemia, persistă. În plus, acțiunea analgetică moderată pe care o exercită glucocorticoizii (prin mecanism periferic — modificarea reacțiilor tisulare la agresiune) poate contribui, alături de acțiunea antipiretică, la atenuarea tabloului clinic al complicațiilor infecțioase ale corticoterapiei.

Complicațiile infecțioase. Temerile exprimate în legătură cu acest tip de efect secundar nedorit al corticoterapiei, la începutul introducerii în terapeutică a acestei medicații, nu au fost confirmate. Dacă din punct de vedere teoretic pare verosimilă această posibilitate, datele experimentale nu concordă cu cele teoretice. În plus, în practica medicală raritatea accidentelor infecțioase postcorticoterapice infirmă supozițiile teoretice. Datele discordante în această problemă între aspectele teoretice și cele practice sînt în legătură cu mecanismul complex al acțiunii glucocorticoizilor asupra proceselor biologice de apărare antiinfecțioasă. Efectul antiinflamator și cel proflogistic constituie rezultanta acțiunii predominante asupra unora sau altora dintre componentele proceselor imunobiologice de apărare a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea antiflogistică se exercită prin :

— menținerea unui grad înalt de polimerizare a substanței fundamentale ;

— scăderea permeabilității membranei celulare și a capilarelor ;

— scăderea proceselor de difuziune prin inhibarea hialuronidazei (factorul de difuziune).

Acțiunea proflogistică se exprimă prin :

— inhibarea formării de fibrocite ;

— inhibarea formării substanței fundamentale și a fibrilelor ;

— scăderea gradului de polimerizare a substanței fundamentale prin destrămarea fibrilelor groase de colagen ;

— inhibarea formării țesutului de granulație.

Efectul proinflamator al glucocorticoizilor se exercită printr-un mecanism complex, situat la mai multe niveluri ale lanțului reacțional biologic : inhibarea fagocitozei, deschiderea barierelor naturale și diseminarea microbiană ; în plus, se adaugă și scăderea sintezei proteinelor și a formării de anticorpi.

Administrarea glucocorticoizilor în fazele avansate ale proceselor inflamatorii, cînd predomină mecanismele de fagocitoză, de localizare și de imunogeneză, este dezavantajoasă, deoarece poate favoriza diseminarea microbiană și inhibă procesul de fibroză și de imunogeneză.

Privită sub acest aspect, asocierea antibioticelor cu corticoterapia este necesară în cazurile în care procesele naturale reactive, au fost depășite și în care, pe lîngă acțiunea antiinflamatorie nespecifică a glucocorticoizilor, este necesară și suprimarea factorului cauzal inflamator : germenii microbieni.

Dacă în tratamentul de lungă durată cu glucocorticoizi la bolnavi cu trecut bacilar, la cei cu rezistența scăzută a organismului sau în cazurile de sindroame infecțioase cu componentă toxică mare asocierea cu antibiotice este obligatorie, în celelalte situații ea este nu numai inutilă, dar uneori și dăunătoare.

S-a constatat că derivații glucocorticoizi, în special cei administrați local, exercită acțiune de *stimulare a virulenței virusului herpetic* ; de aceea este contraindicată folosirea hidrocortizonului în diferite forme medicamentoase pentru administrare locală. Problema se pune cu cea mai mare acuitate în cheratitele herpetice, care pot fi agravate și prelungite de această medicație.

S-au descris unele *complicații locale* ale tratamentului parenteral cu glucocorticoizi ; dintre acestea mai frecvente sînt abcesele cortizonice cu stafilococ. Ele apar după 4—5 săptămîni de la administrare, sînt foarte puțin dureroase, evoluează în general fără febră și au caracter extensiv. În aceste cazuri, acțiunea antipiretică și cea analgetică a glucocorticoizilor apar net ca efecte secundare nedorite.

Manifestările alergice sînt foarte rare, dar posibile în timpul tratamentului cu derivați glucocorticoizi. Cu toate că aceștia au ca efect principal acțiunea antialergică, în cazuri rare — chiar excepționale — ei pot produce manifestări alergice caracterizate prin :

Scanned with OKEN Scanner

— *accese de dispnee paroxistică* predominant expiratorie, produse prin bronşiolospasm ;

— *ascensiune termică* nejustificată obiectiv ;

— *erupţii cutanate :* eritematoase, urticariene, pruriginoase, în majoritatea cazurilor generalizate.

Apariţia acestor accidente nu pare a fi în funcţie de un anumit derivat, de calea de administrare sau de dozele folosite.

Tratamentul acestor manifestări este nespecific şi simptomatic ; el constă în administrarea de substanţe antialergice (săruri de calciu i.v., hiposulfit de sodiu i.v., adrenalină sau efedrină s.c.), antihistaminice (preferabil injectabile) şi ACTH. Acesta din urmă se va administra cu prudenţă, deoarece, prin structura sa proteică, poate întreţine sau accentua aceste tulburări.

S-au descris manifestări de *insuficienţă suprarenală trecătoare la nou-născuţii* a căror mame au primit în timpul sarcinii, mai ales în ultimele luni, tratament îndelungat cu derivaţi glucocorticoizi.

În vederea valorificării la maximum a acţiunilor principale ale derivaţilor glucocorticoizi, în utilizarea terapeutică se va ţine seama de o serie de principii generale, care pot preveni majoritatea efectelor secundare nedorite ale acestora :

— Regimul alimentar în timpul corticoterapiei va fi hiperprotidic, hiposodat, hipoglucidic, hiperpotasic ; la nevoie, se vor adăuga, suplimentar, 1—3 g clorură de potasiu/zi.

— În cazul în care bolnavul are în antecedente o suferinţă gastroduodenală şi corticoterapia este absolut necesară, se va asocia o medicaţie antiacidă, anticolinergică şi protectoare digestivă fără sodiu.

— În timpul tratamentelor prelungite cu glucocorticoizi, pentru neutralizarea efectului catabolizant proteic şi calcic, este recomandabilă asocierea unei medicaţii anabolizante (zilnic sau intermitent, în funcţie de preparat) şi a preparatelor de calciu (oral sau parenteral).

— Pentru evitarea acţiunii stimulante asupra sistemului nervos central, se vor asocia sedative sau hipnotice, în doze moderate.

— Începerea unui tratament corticoid este bine să fie precedată, timp de cîteva zile, de administrarea de ACTH. În cazul tratamentelor prelungite, este recomandabilă intercalarea, la 7—10 zile, a 25—50 mg de ACTH (cu resorbţie rapidă sau preparate de depozit). Întreruperea tratamentului se va face prin scăderea regresivă a dozelor şi după o pregătire prealabilă cu ACTH (pentru evitarea unei crize de insuficienţă corticosuprarenală acută). După suprimarea glucocorticoizilor, tratamentul cu ACTH va fi continuat încă cîteva zile.

Pentru sesizarea cît mai precoce a efectelor secundare nedorite ale derivaţilor glucocorticoizi, este necesară urmărirea bolnavilor şi cercetarea unor parametri, dintre care cei mai importanţi sînt :

— greutatea (la 2—3 zile interval) ;
— temperatura (de 2—4 ori/zi) ;
— diureza (zilnic) ;
— presiunea arterială (la 2—3 zile) şi ritmul cardiac ;

Scanned with OKEN Scanner

— electroliții sanguini și, eventual, urinari, în special sodiul, potasiul și calciul ;

— glicemia (la începutul tratamentului și după aceea la 7—10 zile interval) ;

— electrocardiograma (la 7—10 zile) ;

— eventualele tulburări din partea aparatului digestiv.

Efectele secundare nedorite care pot apărea în cursul tratamentului cu derivați glucocorticoizi sînt mult mai puțin importante decît acțiunile principale ale acestei medicații, deseori salutare.

ACTH
(Adrenocorticotrop-hormon, Corticotrofina)

ACTH este unul dintre hormonii secretați de hipofiza anterioară și anume de către celulele bazofile ; el are structură proteică și greutatea moleculară 20 000. Pînă în prezent, nu s-a putut realiza sinteza hormonului corticotrop, dar s-au obținut doi derivați : unul cu 23 de aminoacizi (α-corticotropina) și unul cu 19 (β-corticotropina), ambii avînd acțiune apropiată de aceea a hormonului natural.

Funcția fiziologică a ACTH este menținerea permanentă a stării funcționale a corticosuprarenalei. Sub influența sa, zona fasciculată (producătoare de cortizon și cortizol) și cea reticulată (producătoare de hormoni sexuali) se hipertrofiază și se hiperplaziază ; se produce, de asemenea, reducerea cantității de colesterol și acid ascorbic din corticosuprarenale, acestea fiind elementele de bază în sinteza hormonilor corticosuprarenali.

Secreția de ACTH se găsește sub influența concentrației sanguine a hormonilor corticosuprarenali : dozele mai mari de 25 mg cortizon/zi (sau echivalentul în derivați sintetici) inhibă secreția de ACTH, pe cînd scăderea concentrației cortizonului sub valorile normale produce stimularea secreției hipofizare de corticotrofină. Orice factor *stress*-ant produce creșterea secreției de hormon corticotrop.

În general, efectele administrării ACTH se suprapun celor produse prin administrarea de corticoizi. Modificările sanguine periferice după ACTH sînt caracteristice : eozinopenie și limfopenie, fapt care îi conferă acestei substanțe valoare de test funcțional corticosuprarenal.

Indicațiile terapeutice ale ACTH sînt limitate :

— ca medicație substitutivă ;

— pentru stimularea corticosuprarenalei — corticoterapie indirectă —, mai ales după tratamente prelungite cu hormoni corticosuprarenali sau cu derivați sintetici ;

— pentru aprecierea stării funcționale a suprarenalei. ACTH produce modificări sanguine caracteristice : eozinopenie și limfopenie, fapt care conferă acestei substanțe valoare de test funcțional corticosuprarenal (proba Thorn) ;

— în tratamentul sclerozei în plăci, unde se pare că are acțiune specifică, nelegată de eliberarea de hormoni corticosuprarenali.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare nedorite ale ACTH sînt reduse ca frecvență și intensitate, cu mult inferioare celor produse de derivații glucocorticoizi. Această diferență este, foarte probabil, în legătură și cu durata scurtă a acestui tratament și cu numărul mic de tratamente efectuate, în comparație cu cele cu corticoizi. Efecte secundare nedorite sînt rezultanta efectelor proprii și a celor produse de hormonii corticosurarenali a căror secreție este stimulată de ACTH. La aceasta contribuie și faptul că stimularea sintezei hormonale corticosuprarenale nu este în mod egal influențată de ACTH, cel mai mult fiind crescută biosinteza hormonilor glucocorticoizi.

În cursul tratamentului cu ACTH pot apărea, practic, aceleași manifestări subiective, obiective sau bioumorale ca și după corticoterapie, însă cu unele particularități care decurg din structura proteică a hormonului, responsabilă de o serie de accidente de sensibilizare.

Manifestările digestive apar cu frecvență foarte mică și numai după administrarea îndelungată de corticotrofină hipofizară. Raritatea acestor manifestări este explicată prin modul de administrare a substanței; datorită structurii sale proteice, ACTH este inactivat de către sucurile digestive și nu poate fi administrat pe această cale, ci numai parenteral. Tulburările digestive produse de glucocorticoizi sînt în cea mai mare parte datorate iritației asupra mucoasei gastroduodenale de către diferitele preparate administrate pe cale orală. Lipsa componentei iritative directe asupra mucoasei digestive explică raritatea și intensitatea mică a manifestărilor digestive în cursul tratamentului cu ACTH. Pot apărea uneori, *dureri epigastrice, pirosis, senzație de greutate epigastrică,* dar niciodată ulcer sau hemoragii digestive superioare.

În cazul în care aceste simptome sînt supărătoare, se poate recurge la medicația anticolinergică antiacidă (fără sodiu însă) sau la substanțe protectoare ale mucoasei digestive.

Tulburările hidroelectrolitice sînt mult mai puțin importante decît cele întîlnite în timpul tratamentului cu derivați glucocorticoizi. Perturbările în metabolismul sodiului sînt minime, rareori întîlnindu-se, după cure prelungite cu ACTH, *retenție de sodiu.* Ea răspunde prompt la diuretice tiazidice în doze medii, administrate timp de 2—3 zile.

Metabolismul calciului este influențat, practic, numai la copii, la care se administrează în doze mari și timp prelungit ACTH în tratamentul nefrozei lipoidice. În aceste situații, se va ține seama de posibilitatea acestui efect secundar nedorit și se va asocia de preferință cu medicație anabolizantă și dietă hiperproteică.

Modificările produse de hormonul corticotrop hipofizar asupra metabolismului potasiului pot fi, uneori, importante, necesitînd aport suplimentar de potasiu în afara celui alimentar. Administrarea de clorură de potasiu în doză de 2—3 g/zi poate restabili echilibrul acestui electrolit în cîteva zile.

Perturbările metabolismului glucidic pot fi de intensitatea celor produse de derivații glucocorticoizi, mai ales în administrarea de lungă durată a ACTH. Aceasta deoarece stimularea sintezei de hormoni corticosuprarenali nu este în mod egal influențată de corticotrofina hipofizară,

Scanned with OKEN Scanner

în măsura cea mai mare fiind crescută biosinteza cortizonului, a cărei principală acțiune se exercită asupra metabolismului glucidic. Astfel se poate produce *hiperglicemie,* cu sau fără glicozurie, care durează tot timpul tratamentului ; uneori, se poate evidenția un *diabet latent.*

Pentru evitarea acestui efect secundar nedorit, se vor avea în vedere aceleași precauții ca și în cazul derivaților glucocorticoizi.

Modificările metabolismului lipidic și protidic, manifestările cardiovasculare, renale și hematologice sînt mult mai puțin evidente în timpul tratamentului cu ACTH decît cu corticoizi.

Manifestările endocrine sînt rar întîlnite în timpul și după administrarea de ACTH, deoarece toate celelalte trofine hipofizare sau secrețiile diferitelor glande endocrine sînt foarte puțin sau de loc influențate de administrarea de ACTH. În ceea ce privesc hormonii secretați de glandele corticosuprarenale aceștia sînt influențați, în ordine descrescîndă : glucocorticoizii, mineralcorticoizii și foarte puțin hormonii sexuali.

Modificările cutanate sînt asemănătoare cu cele produse de glucocorticoizi în ceea ce privește acneea și hirsutismul. Hiperpigmentarea, care apare numai în mod excepțional în cursul corticoterapiei, după tratamentul cu ACTH este mult mai frecventă. Aceasta se datorește acțiunii de stimulare a hormonului melanoformator pe care o exercită corticotrofina hipofizară. După întreruperea tratamentului, hiperpigmentarea diminuează, apoi dispare spontan.

Manifestările neuropsihice sînt întîlnite cu frecvență variabilă, dar mai ales în tratamentele de lungă durată. Indiferent de durata tratamentului, de dozele zilnice și de modul de administrare (i.v., i.m., preparate cu resorbție imediată sau întîrziată) ele sînt, totuși, rare, în comparație cu cele produse de derivații glucocorticoizi. Mai frecvent s-au descris *insomnii și agitație psihomotorie,* care, în general, sînt puțin supărătoare. S-au semnalat cazuri de accese convulsive apărute în cursul tratamentului cu ACTH.

Manifestările neuropsihice au aceleași caracteristici ca și cele din cursul corticoterapiei. Ele fiind de intensitate mică, nu necesită tratament specific.

Complicațiile infecțioase sînt rare în timpul tratamentului cu ACTH, mai ales în administrările de lungă durată ; în cazul nefrozei lipoidice, tratată cu ACTH în curs de cîte două săptămîni, urmat de corticoterapie, pot apărea diferite infecții mai ales la copii. De aceea la copii se va asocia, în aceste cazuri, un antibiotic cu spectru larg, de preferință tetraciclina.

Manifestările alergice. Cu toate că una dintre indicațiile principale ale corticoterapiei directe și indirecte o constituie acțiunea antialergică, atît glucocorticoizii, cît și ACTH pot produce diferite manifestări alergice. Acestea sînt : *erupții cutanate* diferite (eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase, generalizate), *ascensiune termică, accese de dispnee paroxistică, șoc anafilactic.* Acestea apar mai ales la bolnavii predispuși la accidente alergice. Alteori pot apărea numai *reacții locale,*

Scanned with OKEN Scanner

caracterizate prin : edem și durere la locul injectării, erupții papuloase urticariene, pruriginoase în jur.

Mecanismul de producere a reacțiilor de sensibilizare este legat de structura proteică a corticotrofinei hipofizare. În mare parte, însă, acestea se datoresc impurităților proteice nehormonale, care nu pot fi îndepărtate în procesul de fabricație (ACTH folosit în terapeutică se extrage din hipofiza de porc) ; preparatele cu un înalt grad de purificare produc foarte rar accidente alergice. În plus, în producerea lor mai intervine și acțiunea sensibilizantă a cortizonului și cortizolului secretați de corticosuprarenală sub influența corticotrofinei.

Prevenirea manifestărilor alergice este recomandabil să se facă prin administrarea prealabilă, la bolnavii cu reacții alergice în antecedente, de Δ-cortizon și substanțe antialergice (săruri de calciu, hiposulfit de sodiu, antihistaminice).

Tot ca efect secundar nedorit poate fi socotită *scăderea progresivă, pînă la dispariție, a acțiunii ACTH în tratamentul de lungă durată.* Acesta se produce din cauza apariției în organism a anticorpilor antihormon, datorită structurii proteice a corticotrofinei hipofizare.

În utilizarea terapeutică a ACTH trebuie să se țină seama de unele aspecte generale și anume :

— testarea prealabilă a sensibilității individuale prin efectuarea unei intradermoreacții ;

— asocierea cu vitamina C potențează acțiunea ;

— acțiunea diminuează dacă, în prealabil, s-au administrat preparate glucocorticoide ;

— administrarea clorurii de potasiu este necesară în timpul tratamentelor îndelungate cu ACTH, datorită pierderilor crescute de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

ACCIDENTE ALE MEDICAȚIEI ÎN PATOLOGIA DIGESTIVĂ

ANTIACIDE

Substanțele antiacide, după modul în care produc scăderea acidității conținutului gastric, se împart în :

— alcalinizante (substanțe cu acțiune generală) : sînt solubile, se absorb ușor și pot modifica pH sanguin ; acestea impun intervenția mecanismelor renale compensatoare. Din această categorie face parte bicarbonatul de sodiu ;

— neutralizante (substanțe cu acțiune locală) : sînt insolubile, nu se absorb, nu modifică pH sanguin și neutralizează acidul clorhidric prin reacții chimice. Acestea sînt : derivații de magneziu (oxidul, carbonatul și trisilicatul), derivații de calciu (carbonatul, hidroxidul), sărurile insolubile de bismut, hidroxidul de aluminiu coloidal.

BICARBONATUL DE SODIU

A fost foarte mult utilizat, din cauza acțiunii sale imediate care ducea la atenuarea rapidă a simptomatologiei hiperclorhidriei. Acțiunea sa este datorită neutralizării acidului clorhidric prin reacția chimică directă care are loc în stomac :

$$CO_3HNa + HCl = NaCl + CO_2 + H_2O$$

Clorura de sodiu rezultată se dizolvă în apă, iar bioxidul de carbon este eliminat prin eructații.

Doza zilnică optimă de bicarbonat de sodiu care este capabilă să neutralizeze excesul de acid clorhidric din sucul gastric este de 1—5 g. Deoarece acțiunea sa este de scurtă durată, se recomandă repartizarea dozei zilnice în mai multe prize, încît cantitatea pro dosis să nu depășească 0,5—1 g.

În cazul folosirii dozelor mai mari de 5 g/zi, pot apărea efecte secundare nedorite, legate de neutralizarea prelungită a acidității sucului gastric, și modificări ale echilibrului acido-bazic.

Scanned with OKEN Scanner

Neutralizarea sucului gastric are ca urmare imposibilitatea activării pepsinei (transformarea pepsinogenului în pepsină făcîndu-se numai sub influența acidului clorhidric); aceasta produce întîrzierea fazei gastrice a digestiei. În aceste condiții, proteinele trec în intestin fără să fi fost supuse acțiunii clorhidropeptice a sucului gastric; astfel, hidroliza proteică începe în intestin, unde nu se poate ajunge, în toate cazurile, pînă la degradarea în aminoacizi, care să poată fi astfel resorbiți prin mucoasa intestinală.

Faptul că bicarbonatul de sodiu stimulează, după 2—3 ore de la administrare, secreția de acid clorhidric, ca urmare a alcalinizării sucului gastric, creează posibilitatea instaurării unui cerc vicios, care are ca rezultat creșterea dozelor de bicarbonat, pe de o parte, și posibilitatea producerii alcalozei, pe de altă parte.

Modificările echilibrului acido-bazic erau mult mai frecvent întîlnite înainte, cînd bicarbonatul de sodiu constituia medicamentul de bază în tratamentul afecțiunilor gastroduodenale în general și al bolii ulceroase în special. La aceasta au contribuit și dozele mari folosite în aceste cazuri.

Administrarea de bicarbonat de sodiu în doze mai mari decît cele necesare pentru stricta neutralizare a acidului clorhidric din conținutul gastric realizează în principal două modificări chimice importante:

— neutralizarea acidului clorhidric, cu formarea de clorură de sodiu și bicarbonat;

— exces de bicarbonat în sucul gastric.

În aceste condiții trecerea sucului gastric în duoden se face mult mai repede decît în mod normal, cînd este necesară neutralizarea prealabilă. Se realizează astfel în lumenul intestinal un exces de bicarbonat care se datorește:

— cantităților de bicarbonat rămas nemodificat după neutralizarea acidului clorhidric;

— bicarbonatului din sucurile intestinale, care, în lipsa sucului gastric acid (neutralizat în condiții normale de sucurile intestinale alcaline), rămîne nemodificat.

În urma acestor modificări chimice, se absorb, prin mucoasa intestinală, cantități de bicarbonat mult mai mari decît normal, ca și de clorură de sodiu de altfel. Se produce creșterea concentrației sanguine a bicarbonatului și, ca urmare, creșterea pH sanguin. Pentru menținerea constantă a compoziției chimice a *umorilor* organismului intervine rinichiul, care elimină excesul de bicarbonat, urina devenind alcalină.

Cînd se administrează bicarbonat în doze mici, strict neutralizante ale secreției gastrice, se produce, totuși, creșterea concentrației sanguine a bicarbonatului; acesta provine din resorbția intestinală a bicarbonatului din sucurile intestinale, care, nemaifiind folosit la neutralizarea sucului gastric acid, este resorbit ca atare (și nu sub formă de clorură de sodiu neutră). Intervenția rinichiului contribuie la menținerea constantă a echilibrului acido-bazic.

În cazul în care capacitatea funcțională renală este scăzută și mecanismele renale de menținere a echilibrului acido-bazic nu funcționează în mod corespunzător, se poate instala alcaloză.

Scanned with OKEN Scanner

După administrarea de bicarbonat în doze mari, concentrația acestuia în sînge și în lichidul interstițial poate fi cu greu menținută prin excreția renală a unor cantități echivalente de bicarbonat. Cînd capacitatea renală de excreție a bicarbonatului este depășită, fie prin dozele mari folosite, fie prin scăderea capacității funcționale renale, sau ca urmare a deschidratării sau hemoragiilor mari, apare *alcaloză metabolică*.

Manifestările clinice ale alcalozei apar după 7—10 zile de la începerea tratamentului cu bicarbonat în doze mari ; ele constau în : grețuri, vărsături, dureri abdominale, irascibilitate, cefalee occipitală, dureri musculare și articulare, contracții fibrilare și spasme musculare, tetanie. În cazurile grave, apare febră, tahicardie, bradipnee, hiperreflectivitate osteotendinoasă, astenie marcată, apatie, putîndu-se instala comă ; dacă alcaloza nu este corectată, bolnavul exitează. Modificările biochimice interesează atît constantele sanguine, cît și pe cele urinare. Se constată, astfel, creșterea rezervei alcaline la 35—45 mEq/l, scăderea clorului plasmatic sub 90 mEq/l, creșterea azotului total neproteic ; în urină, care este intens alcalină, pot apărea albumină și cilindri.

Tratamentul alcalozei metabolice produse prin administrare prelungită și cu doze mari de bicarbonat de sodiu necesită întreruperea administrării substanței. În vederea restabilirii echilibrului electrolitic normal, se va corecta deficitul de clor prin administrare de clorură de sodiu. Se preferă calea i.v., folosindu-se, în acest scop, soluția clorurosodică izotonică care are avantajul aportului de lichid, necesar acestor bolnavi, care, în general, sînt deshidratați. Rinichiul restabilește echilibrul acido-bazic destul de repede, cu atît mai mult cu cît, în aceste condiții, el nu mai este nevoit să secrete cantități crescute de cationi ficși și de bicarbonat, dispunînd acum de electroliții necesari pentru aceasta.

În cazurile grave, în care se impune urgență în reechilibrarea acidobazică, se pot administra săruri acidifiante (clorură de amoniu sau de calciu) în doze mari (8—10 g/zi). Este preferabilă calea orală ; cînd aceasta nu poate fi folosită, se administrează în perfuzie i.v. clorura de amoniu, în aceleași doze ca și *per os*.

Realizarea unor preparate antiacide care conțin asocieri de substanțe antiacide, anticolinergice, protectoare ale mucoasei digestive a permis reducerea dozelor zilnice de bicarbonat și, ca urmare, a efectelor sale secundare nedorite.

COMPUȘII DE MAGNEZIU

Dintre aceștia mai folosiți în terapeutică sînt : oxidul de magneziu (magnezia usta, magnezia calcinată), carbonatul de magneziu și trisilicatul de magneziu ; peroxidul și hidroxidul de magneziu sînt mai puțin utilizați în terapeutică.

Acești derivați se caracterizează prin capacitatea lor mare de neutralizare a acidului clorhidric. Astfel, 1 g oxid de magneziu neutrali-

Scanned with OKEN Scanner

zează 500 ml HCl N/10 ; 1 g carbonat, 200 ml, iar 1 g trisilicat, 100 ml HCl N/10.

Compușii de magneziu au acțiune locală, sînt insolubili, nu se absorb, au acțiune mai lentă, dar de durată mai lungă. Datorită mecanismului lor de acțiune, ei nu modifică secreția și absorbția digestivă de ioni, acestea efectuîndu-se ca în mod normal, deși conținutul gastric a fost neutralizat încă de cînd se afla în stomac.

Intrînd în reacție chimică cu acidul clorhidric din secreția gastrică, compușii de magneziu formează clorura de magneziu, care este o sare neutră. Cînd conținutul gastric trece în intestin, clorura de magneziu intră în combinație cu bicarbonatul de sodiu din sucurile intestinale și se formează carbonatul de magneziu ; acesta, fiind insolubil (ca toți derivații de magneziu, de altfel), se elimină aproape în întregime prin scaun.

Efectele secundare nedorite ale compușilor de magneziu folosiți pentru acțiunea lor antiacidă sînt minime, legate de acțiunea laxativă a ionului de magneziu și de posibilitatea resorbției sale în cazurile de leziuni ale mucoasei intestinale.

Accelerarea tranzitului intestinal este caracteristică atît ionului de magneziu, cît și tuturor derivaților săi.

Cu toate că în lumenul intestinal se formează săruri insolubile de magneziu, în soluție se găsește suficientă cantitate de magneziu capabilă să producă un efect laxativ.

În cazul tratamentelor de lungă durată cu compuși de magneziu, acțiunea laxativă se poate accentua foarte mult, putînd produce chiar diaree. Aceasta se datorește faptului că o mică parte din sărurile bazice de magneziu se dizolvă în mediul intestinal, unde realizează concentrații mari care prin mecanism osmotic reține apă în tractul intestinal. Distensia intestinului gros, produsă de volumul crescut al conținutului intestinal, constituie unul dintre factorii fiziologici ai peristaltismului intestinului gros, care produce astfel accelerarea tranzitului intestinal.

Pentru evitarea apariției diareei, se recomandă alternarea administrării sărurilor de magneziu cu săruri insolubile de calciu, care, prin acțiunea lor constipantă, diminuează acțiunea laxativă sau diareică a acestora.

Alteori se asociază sărurile de magneziu cu cele de calciu în tratamentul afecțiunilor gastrointestinale însoțite de hiperaciditate gastrică ; prin această asociere se realizează sumarea efectului neutralizant și reducerea efectelor secundare ale fiecărei substanțe în parte (diareea pentru magneziu și constipația pentru sărurile de calciu).

Cînd se asociază cu alte substanțe, trebuie să se țină seama de faptul că oxidul de magneziu este foarte ușor și, la aceeași greutate, are un volum mult mai mare.

De exemplu, în formula frecvent recomandată :

Rp.

Magnezia usta | aa 15 g
Calciu carbonat |

Ds. intern, cîte o linguriță rasă, după mesele principale.

Scanned with OKEN Scanner

Teoretic, o linguriță are 5 g; în cazul asocierii celor două antiacide, o linguriță conține 2,5 g magnesia usta și 2,5 g calciu carbonic.

Practic, însă, *magnesia usta* fiind mai ușoară, o linguriță din această prescripție conține mult mai puțină *magnesia usta* (1—1,5 g în loc de 2,5 g).

De asemenea, în cazul prescrierii de *magnesia usta,* singură sau în asociere cu alte substanțe antiacide, trebuie să se țină seamă de faptul că, sub influența bioxidului de carbon din aer, aceasta se carbonatează, transformîndu-se în carbonat de magneziu; acesta are o putere neutralizantă asupra acidului clorhidric de 2,5 ori mai mică decît aceea a magnesiei usta. Pentru evitarea scăderii activității sale neutralizante, este recomandabil ca *magnesia usta* să fie prescrisă numai pentru 1—3 zile, după care, la nevoie, se poate repeta prescrierea.

În utilizarea terapeutică a compușilor de magneziu pe cale orală (pentru acțiunea antiacidă sau purgativă), trebuie avută totdeauna în vedere posibilitatea resorbției unor cantități mari prin mucoasa intestinală iritată sau cu leziuni ulcerative. În mod normal, rinichiul poate elimina rapid cantitățile mici de magneziu absorbite intestinal, într-un ritm suficient de rapid pentru a nu se produce acumularea sa în cantități toxice.

În eventualitatea insuficienței funcționale renale, echilibrul între absorbția intestinală și eliminarea renală se perturbă și pot apărea semne de *intoxicație cu magneziu.* Întrucît ionul de magneziu are acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central și transmiterii influxului nervos la nivelul plăcii motorii, manifestările clinice ale intoxicației vor fi de tip deprimant central și curarizant. Astfel bolnavii au stare de apatie, bradipnee, care poate evolua pînă la oprirea respirației (centrul respirator bulbar este foarte sensibil la creșterea concentrației ionului de magneziu); dispariția reflexelor osteotendinoase și corneene, contracțiile musculaturii striate se efectuează cu greutate, putîndu-se ajunge pînă la imposibilitatea efectuării lor; presiunea sanguină scade și moartea se produce, în general, prin deprimarea respirației.

În cazul în care au apărut semnele intoxicației cu magneziu, se va administra un preparat de calciu pe cale parenterală, preferabil i.v., care este capabil să disloce magneziul de pe suprafețele celulare, ducînd, astfel, la dispariția acțiunii deprimante a sistemului nervos și a respirației.

De altfel și în timpul administrării sulfatului de magneziu i.v. sau în clismă în vederea reducerii edemului cerebral pot apărea manifestări respiratorii, care pot evolua pînă la oprirea respirației. De aceea se recomandă ca totdeauna cînd se injectează sulfat de magneziu să fie pregătită și o fiolă cu un preparat injectabil de calciu, pentru a-l administra la nevoie, imediat.

Balonare abdominală și eructații se produc frecvent după administrarea carbonatului de magneziu, deoarece în stomac se produce clorură de magneziu și bioxid de carbon. Acesta se acumulează în punga de aer și produce distensia stomacului cu senzație de disconfort, după

Scanned with OKEN Scanner

care, crescînd presiunea, forţează cardia, care se relaxează şi permite evacuarea bioxidului de carbon prin eructaţii; după aceea bolnavul se linişteşte.

SĂRURILE INSOLUBILE DE CALCIU

Datorită insolubilităţii lor, sărurile bazice de calciu, ca şi cele de magneziu, sînt antiacide cu acţiune locală foarte bună. Din această clasă se folosesc curent carbonatul şi hidroxidul de calciu şi, mai rar, fosfatul de calciu di- şi tribazic.

Carbonatul de calciu — creta preparată — în stomac, în contact cu acidul clorhidric, trece în bioxid de carbon şi clorură de calciu. La nivelul intestinului se formează clorură de sodiu şi carbonatul de calciu care se elimină rectal. Hidroxidul de calciu se deosebeşte de carbonat prin aceea că nu formează în stomac bioxid de carbon; în intestin formează, la fel, carbonat de calciu.

Sărurile insolubile de calciu precipită în intestin; din acest punct de vedere, ele manifestă o tendinţă la precipitare în mediul intestinal mai mare decît compuşii de magneziu.

Efectele secundare nedorite ale sărurilor bazice de calciu sînt legate de acţiunea lor constipantă şi de posibilitatea formării de concreţiuni calcare.

Întîrzierea tranzitului intestinal este comună tuturor sărurilor insolubile de calciu. Întrucît carbonatul de calciu constituie unul din principalele substanţe antiacide, acest efect secundar poate fi supărător în tratamentele de lungă durată ale bolnavilor cu hiperaciditate gastrică. De aceea se fac tratamente alternative cu preparate de magneziu şi de calciu sau acestea se administrează în asocieri medicamentoase. În acest din urmă caz, în stabilirea dozelor trebuie să se ţină seamă de răspunsul individual şi prescrierea să urmărească atît acţiunea principală, cît şi efectele secundare. Astfel, în cazul în care bolnavul are tendinţa la diaree, se va creşte doza de carbonat de calciu, iar cînd predomină constipaţia se va mări doza de magneziu.

Prescrierea unei medicaţii pe timp îndelungat la aceşti bolnavi nu este indicată, cum, de asemenea, nu este indicată nici folosirea preparatelor medicamentoase industriale fără discernămînt. Urmărirea bolnavului la interval de 7—10 zile permite modificarea dozelor în funcţie de răspunsul individual şi evitarea unor efecte secundare nedorite, care, chiar dacă nu sînt de gravitate mare, sînt supărătoare pentru bolnav.

Balonarea abdominală şi eructaţiile sînt întîlnite în timpul tratamentului cu carbonat de calciu. Ele sînt datorite eliberării de bioxid de carbon în stomac, în urma reacţiei chimice dintre acidul clorhidric şi carbonatul de calciu.

După acumularea sa, bioxidul este eliminat din stomac prin eructaţii, după care senzaţia de plenitudine gastrică, tensiunea epigastrică şi balonarea abdominală dispar.

Scanned with OKEN Scanner

SĂRURILE INSOLUBILE DE BISMUT

Sînt folosite atît pentru acţiunea lor antiacidă (slabă în comparaţie cu derivaţii de magneziu şi de calciu), cît mai ales pentru acţiunea protectoare a mucoasei digestive, adsorbantă şi astringentă. Dintre acestea sînt utilizate curent bismutul subcarbonic şi bismutul subnitric şi, mai rar, bismutul subgalic, administrate singure sau în asociere cu alte substanţe antiacide sau adsorbante.

Pentru acţiunea lor, sărurile de bismut sînt mult folosite în terapeutica afecţiunilor digestive. În dozele folosite curent (5—10 g o dată), ele nu produc efecte secundare importante.

În tratamentele de lungă durată cu bismut subnitric se pot produce o serie de *manifestări toxice,* caracterizate clinic prin astenie fizică marcată, cefalee, paloare a tegumentelor şi mucoaselor, pseudocianoză, iar hematologic se constată anemie şi creşterea concentraţiei sanguine a methemoglobinei.

Aceste tulburări sînt datorite acţiunii reducătoare a florei microbiene intestinale asupra nitraţilor care se transformă în nitriţi. Acţiunea methemoglobinizantă a bismutului subnitric apare după 2—3 săptămîni de tratament şi se accentuează pe măsura continuării administrării medicamentului.

Întreruperea tratamentului duce la dispariţia manifestărilor clinice şi hematologice respective.

În vederea evitării apariţiei acestui accident terapeutic, în tratamentele de lungă durată, se recomandă utilizarea bismutului subcarbonic, în aceleaşi doze şi cu aceleaşi indicaţii ca şi bismutul subnitric.

De menţionat *sensibilitatea particulară a copiilor* la acţiunea methemoglobinizantă a nitriţilor. S-au constatat intoxicaţii grave şi chiar mortale, produse prin methemoglobinemie la copiii cărora li s-a administrat subnitrat de bismut ca pansament digestiv sau ca medicaţie antidiareică. La copiii cu diaree sînt resorbite cantităţi mari de nitrit, realizate prin reducerea subnitratului de bismut sub influenţa florei intestinale normale. La realizarea intoxicaţiilor participă şi prezenţa proceselor inflamatorii ale mucoasei intestinale, flora microbiană parazită atipică, ca şi starea lichidă a conţinutului intestinului gros ; aceşti factori accelerează producerea şi absorbţia cantităţilor toxice de nitrit.

Pentru evitarea acestui accident terapeutic grav, este contraindicată administrarea bismutului subnitric (ca şi a celorlalţi derivaţi nitrici sau nitroşi, de altfel) la sugari şi copiii mici. Ca substanţă antidiareică se poate folosi, cu aceleaşi rezultate, bismutul subcarbonic, lipsit însă de acest efect secundar.

Prin acelaşi mecanism se produc şi intoxicaţiile care survin la copiii care consumă apă de băut cu concentraţii crescute de nitraţi sau la cei ale căror prescripţii medicale sînt preparate cu apă care conţine cantităţi mari de nitriţi. Aceste intoxicaţii — acute sau cronice — sînt mai frecvent întîlnite la copiii care au tulburări gastrointestinale.

Frecvenţa crescută a accidentelor produse prin methemoglobinemie la copii se explică prin aciditatea gastrică mai scăzută decît la

Scanned with OKEN Scanner

adult, fapt ce permite ascensiunea florei microbiene reducătoare de nitrit din colon în jejun-ileon; în acest fel nitratul este redus în nitrit înainte de absorbţia sa intestinală.

Gravitatea acestor accidente terapeutice la copii impune luarea unor măsuri de precauţie. Astfel în apa impurificată cu nitriţi se va adăuga acid lactic, care are proprietatea de a inhiba creşterea germenilor coliformi în intestinul subţire al copiilor. La aceste vîrste, apariţia cianozei la mai multe persoane, fără o justificare etiologică, este revelatoare de intoxicaţie cu nitriţi pe cale alimentară (apă, alimente impurificate).

De asemenea, multe *methemoglobinemii* considerate idiopatice pot avea ca factor determinant excesul de nitriţi din apa potabilă.

Merită semnalat ca un fapt fizico-chimic cu valoare practică schimbarea culorii preparatelor de bismut, în urma trecerii lor prin intestin. Sărurile de bismut folosite în terapeutică se prezintă sub formă de pulbere albă, amorfă. În mediul intestinal, în prezenţa hidrogenului sulfurat, se formează sulfura de bismut, care are culoare închisă (brun sau negru); după administrarea bismutului pe cale digestivă, scaunul se colorează în negru. Schimbarea de culoare a scaunului poate fi interpretată eronat, ca urmare a unei hemoragii digestive sau, din contră, poate masca o hemoragie digestivă. De aceea este necesar ca în faţa unei melene să ne informăm asupra medicaţiei primite de bolnav în zilele precedente şi să se insiste asupra preparatelor pe bază de bismut (prescripţii magistrale sau preparate industriale). Totuşi nu trebuie ignorată nici posibilitatea existenţei unei hemoragii digestive la un bolnav căruia i s-a instituit tratament cu preparate bismutice pe cale orală.

COMPUŞI DE ALUMINIU

Sînt folosiţi în terapeutică pentru acţiunea antiacidă de tip neutralizant, astringentă şi emolientă: hidroxidul de aluminiu, fosfatul de aluminiu şi glicinatul bazic de aluminiu (dihidroxialuminiu aminoacetat).

Acţiunea neutralizantă se datoreşte clorurii de aluminiu, care se formează în stomac în urma reacţiei acestor compuşi cu acidul clorhidric. În intestin, clorura de aluminiu, ajunsă o dată cu conţinutul gastric, intră în reacţie cu secreţiile alcaline şi formează compuşi bazici insolubili (hidroxid şi fosfat de aluminiu).

Faptul că aceşti compuşi nu sînt absorbiţi prin mucoasa intestinală explică acţiunea neutralizantă locală şi lipsa tulburărilor hidroelectrolitice şi renale.

Efectele secundare nedorite ale derivaţilor de aluminiu folosiţi ca antiacide sînt legate de capacitatea acestora de a inhiba absorbţia intestinală a diferitelor elemente fiziologice şi de întîrzierea tranzitului intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea absorbţiei intestinale de fosfor este destul de des întîlnită în timpul tratamentelor prelungite cu derivaţi de aluminiu pe cale orală. Ionul de magneziu formează complexe insolubile cu fosfaţii care astfel nu mai pot fi resorbiţi prin mucoasa intestinală. Ca urmare, creşte eliminarea de fosfor prin intestin şi scade excreţia sa prin urină. Bazaţi pe această acţiune, unii autori au propus utilizarea hidroxidului de aluminiu în tratamentul litiazei renale fosfatice, asociat cu o dietă săracă în fosfor. S-au propus chiar scheme terapeutice care să menţină eliminarea urinară a fosforului în jurul a 200 mg/24 de ore, cifră considerată improprie precipitării fosfaţilor.

In cazul utilizării compuşilor de aluminiu în tratamentul afecţiunilor digestive însoţite de hiperaciditate gastrică, pierderile de fosfor prin intestin rămîn fără urmări şi dacă regimul alimentar conţine cantităţi normale de fosfor. Dacă dieta este săracă în acest element, atunci pot apărea tulburări produse de lipsa acestui component fiziologic al organismului.

Pentru evitarea acestor accidente, se va avea în vedere totdeauna ca bolnavii cărora li se instituie tratamente prelungite cu hidroxid de aluminiu să primească o alimentaţie bogată în fosfor. Se impune o atenţie sporită din acelaşi motiv la bolnavii cu rezecţie gastrică, deoarece, datorită condiţiilor morfofuncţionale particulare, în intestin ajung cantităţi mari de aluminiu, care pot bloca complet absorbţia intestinală a fosforului.

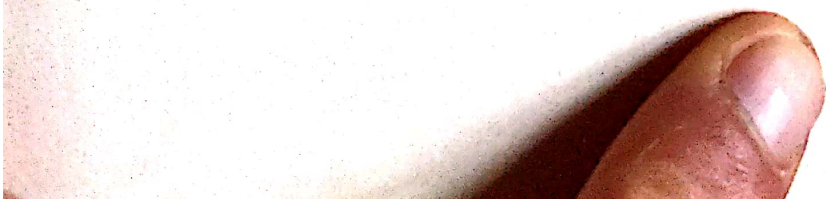
S-au semnalat cazuri de *scădere a absorbţiei glucozei* prin mucoasa intestinală ; se consideră că aceasta este secundară reducerii absorbţiei fosfaţilor. Întrucît este de mică importanţă, nu necesită măsuri dietetice sau terapeutice deosebite.

Au mai fost citate cazuri de *reducere a absorbţiei aminoacizilor şi acidului ascorbic*, în timpul tratamentelor de lungă durată cu compuşi de aluminiu.

Merită reţinută constatarea că toţi derivaţii de aluminiu *diminuează resorbţia intestinală a tetraciclinelor*. De altfel, toate sărurile metalelor alcalinoteroase au această acţiune, fapt care impune întreruperea administrării acestora în timpul tratamentelor cu tetraciclină. Dacă este neapărată nevoie, se pot înlocui derivaţii de aluminiu cu alte substanţe antiacide (sărurile de bismut).

Întîrzierea tranzitului intestinal este întîlnită frecvent la bolnavii care urmează tratament de lungă durată cu derivaţi de aluminiu. Cu toate acestea, nu este supărătoare, întrucît la 2—3 zile bolnavii au scaun spontan. Constipaţia este datorită acţiunii astringente, provocată de aceşti compuşi, şi poate fi evitată prin asocierea de substanţe cu acţiune laxativă. În acest sens, se recomandă derivaţii insolubili de magneziu, care, pe lîngă normalizarea tranzitului intestinal, au şi acţiune neutralizantă a acidului clorhidric gastric.

Pot apărea *concreţiuni de săruri de aluminiu* ca urmare a acţiunii constipante a compuşilor insolubili de aluminiu. Sînt citate cazuri în care aceste concreţiuni erau constituite din săruri de aluminiu ale aci-



Scanned with OKEN Scanner

zilor graşi. Cercetările efectuate asupra modului în care este influenţată absorbţia intestinală a grăsimilor sub influenţa acestui tratament au demonstrat că aceasta este nemodificată.

În cazurile în care bolnavii care urmează tratament cu derivaţi de aluminiu fac o hemoragie digestivă, concreţiunile de hidroxid de aluminiu pot încorpora hematii şi sînge coagulat, ducînd uneori la obstrucţie intestinală.

Cu toate că marea majoritate a bolnavilor suportă bine tratamentul cu hidroxid de aluminiu, unele persoane au intoleranţă faţă de acţiunea astringentă a acestuia, manifestată prin *greţuri şi vărsături.*

SUBSTANŢE AMARE

Folosite de multă vreme pentru stimularea apetitului, substanţele amare sînt utile în multe situaţii în care apetitul şi secreţiile digestive (în special cea gastrică) sînt scăzute.

Extrase din diferite plante, substanţele amare sînt, din punct de vedere chimic, foarte variate (glicozizi, alcaloizi, uleiuri volatile etc.). Formele medicamentoase folosite curent sînt tincturile, deoarece principiile active sînt solubile în alcool. În acest caz, intervine, în plus, pe lîngă acţiunea stimulantă digestivă a substanţelor amare, şi acţiunea dozelor mici de alcool, care se potenţează reciproc.

Dată fiind concentraţia diferită a principiilor active în plantele respective, concentraţiile soluţiilor folosite în terapeutică sînt şi ele diferite, fiind cuprinse între 10 şi 20‰.

Preparatele oficinale sînt amestecuri de diferite tincturi (de genţiana, china, coca, kola, nucă vomică, coajă de portocală) astfel dozate, încît în 20 de picături să fie cuprinsă cantitatea necesară pentru o administrare.

Datorită mecanismului de acţiune : stimularea secreţiei gastrice pe cale reflexă, avînd ca punct de plecare stimularea receptorilor gustativi de la nivelul mucoasei linguale cu excitarea şi creşterea excitabilităţii centrilor alimentari la stimulii adecvaţi, substanţele amare au eficacitate maximă, dacă sînt administrate cu 20—30 de minute înainte de masă.

Dacă administrarea tincturilor amare nu este urmată după 30 de minute de ingerarea de alimente, apetitul scade, iar secreţiile digestive (gastrică, pancreatică şi intestinală) diminuează simţitor.

Substanţele amare sînt lipsite, practic, de efecte secundare nedorite.

Pentru valorificarea acţiunii lor de stimulare a apetitului se recomandă administrarea a cîte 20 de picături cu 20—30 de minute înaintea meselor principale, în general de 2—3 ori/zi. Este de preferat să se administreze ca atare, dar întrucît gustul neplăcut poate constitui un impediment în utilizarea tincturilor amare, acestea se pot dilua într-o cantitate mică de apă (cel mult o linguriţă). Cu cît diluţia este mai mare, cu atît acţiunea lor este mai redusă.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, trebuie atrasă atenţia bolnavilor asupra modului corect de administrare, deoarece aceştia sînt tentaţi să mascheze gustul neplăcut al substanţelor amare cu zahăr (pun picăturile pe o bucată de zahăr sau iau cîte o linguriţă de zahăr de fiecare dată). În acest fel este anihilată acţiunea stimulantă a apetitului şi a secreţiilor digestive. Respectîndu-se cele cîteva indicaţii privitoare la modul de administrare a substanţelor amare, acestea pot fi utilizate cu rezultate bune în diferitele stări patologice însoţite de anorexie.

MEDICAŢIE SUBSTITUTIVĂ

ACIDUL CLORHIDRIC

Folosit ca medicaţie substitutivă în situaţiile în care aciditatea gastrică este diminuată sau dispărută, acidul clorhidric poate produce o serie de efecte nedorite mai neplăcute decît afecţiunea pentru care s-a indicat acest tratament.

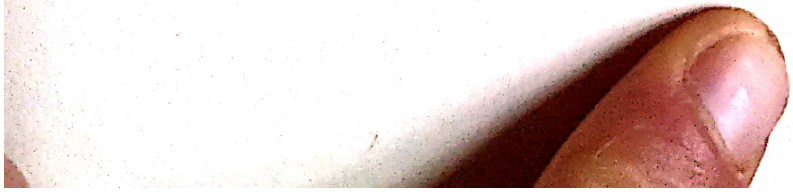
În terapeutică se folosesc atît acidul clorhidric ca atare, cît şi diferitele săruri clorhidrice ale unor aminoacizi (glutamic, betaina), care, în stomac, eliberează acidul clorhidric. Avantajul acestora din urmă constă în aceea că se prezintă sub formă de comprimate, care, prin modul de administrare, evită acţiunea acidului clorhidric asupra dinţilor.

Cele mai importante efecte nedorite se produc cînd se foloseşte acidul clorhidric ca atare în soluţie şi nu sînt respectate indicaţiile medicale. În concentraţiile şi cantităţile folosite curent în terapeutică (soluţia 10%, din care se administrează 2—4 ml diluaţi în 200 ml apă) şi în tratamentele de lungă durată, acidul clorhidric poate *dizolva smaltul dentar*. De altfel, prima senzaţie pe care o percep bolnavii cărora li se instituie acest tratament este aceea de strepezire a dinţilor, care se datoreşte atît acţiunii astringente asupra mucoasei bucale, cît şi acţiunii asupra smaltului dentar.

Pentru evitarea acestui accident terapeutic, se recomandă ingerarea cu paiul a soluţiei diluate sau cu un tub de sticlă. Prin acest mod de administrare se evită contactul acidului clorhidric cu smaltul dentar. După aceea este indicat a se clăti gura cu soluţii alcaline, pentru îndepărtarea urmelor de acizi rămase ; în acest sens se poate folosi o soluţie slabă de bicarbonat de sodiu sau orice apă de gură, deoarece acestea au reacţie alcalină.

Administrarea substanţelor care eliberează numai în stomac acidul clorhidric este mult mai indicată, deoarece este lipsită de neplăcerile soluţiei ca atare şi este mai comodă. Preparatul românesc Acidopeps conţine 0,5 g clorhidrat de acid glutamic. Este recomandabil ca aceste preparate să fie administrate în timpul meselor principale şi imediat după mese, respectîndu-se ritmul de alimentaţie (minimum 3 mese/zi).

În cazul administrării dozelor mari de acid clorhidric, se pot produce *arsuri grave ale esofagului şi stomacului*. În cazul producerii acestor accidente, este necesară ingerarea imediată a unei soluţii alcaline



Scanned with OKEN Scanner

(bicarbonat de sodiu) sau lapte dulce, pentru a reduce la minimum acțiunea nocivă a acidului clorhidric asupra mucoasei digestive. Se vor evita traumatismele mucoaselor respective (spălături, sondaje gastrice etc.), care pot agrava leziunile produse de acizi.

Absorbția unor cantități mari de acid clorhidric nu este urmată de modificări ale echilibrului acido-bazic, deoarece creșterea concentrației sanguine a clorului este urmată de eliminarea sa renală sub formă de clorură de amoniu și de reținerea bazelor fixe.

SĂRURILE BILIARE

Sub denumirea de săruri biliare sînt cuprinși acizii biliari (acidul colic și dezoxicolic), sărurile de sodiu ale acestora (colatul și dezoxicolatul de sodiu) și derivații conjugați ai acestora cu glicina și taurina (acidul glicocolic și taurocolic), componenți fiziologici ai bilei.

Utilizarea terapeutică a sărurilor biliare se face în scop substitutiv, pentru stimularea secreției fiziologice de bilă și pentru corectarea tulburărilor de digestie și absorbție produse de absența sau insuficiența secreției biliare.

Derivații dehidrogenați ai acizilor biliari, în special acidul dehidrocolic, produc hidrocolereză marcată, acesta fiind cel mai activ hidrocoleretic folosit în terapeutică. În practică se folosesc amestecuri de săruri biliare, acizi biliari și derivați dehidrogenați ai acestora, asocieri medicamentoase care îmbină cele două acțiuni : favorizarea digestiei și absorbției grăsimilor și a vitaminelor liposolubile, care, o dată absorbite, produc stimularea secreției de bilă.

Efectele toxice ale preparatelor naturale de bilă au fost atribuite sărurilor biliare pe care le conțin. Prepararea unor produși purificați de acizi și săruri biliare a confirmat acest punct de vedere.

În administrarea orală, sărurile biliare sînt, practic, lipsite de toxicitate ; uneori, după folosirea îndelungată și în doze mari, se poate produce *accelerarea tranzitului intestinal,* cu producerea a 2—3 scaune pe zi ; aceasta se datorește acțiunii laxative pe care o au aceste substanțe. Cîteodată modificările de tranzit sînt însoțite de *colici abdominale,* ceea ce traduce o acțiune iritantă a sărurilor biliare asupra mucoasei intestinale. Această acțiune iritantă poate întreține și accentua diareea.

În administrare i.v., sărurile biliare pot provoca o serie de manifestări clinice polimorfe, din partea :

— aparatului digestiv : creșterea motilității gastrointestinale, tradusă prin colici abdominale și accelerarea tranzitului intestinal ;

— aparatului cardiovascular : scăderea marcată a presiunii arteriale și bradicardie ;

— sistemului nervos central : manifestările de deprimare centrale ;

— musculaturii striate : hiperactivitatea mușchilor scheletici, tresăriri musculare, spasme, convulsii.

Cercetările efectuate în vederea stabilirii mecanismului de producere a acestor accidente terapeutice au evidenţiat scăderea activităţii colinesterazei serice sub influenţa tratamentului cu săruri biliare. În lipsa enzimei, acetilcolina — mediatorul chimic al sistemului parasimpatic — îşi prelungeşte acţiunea, toate manifestările clinice produse de sărurile biliare fiind datorite excesului de acetilcolină în sînge. Acţiunea acetilcolinei la nivelul aparatului cardiovascular produce bradicardie, cu scăderea amplitudinii contracţiilor cardiace şi hipotensiune ; asupra aparatului digestiv are acţiune stimulantă a activităţii motorii şi secretorii ; asupra sistemului nervos central exercită acţiune deprimantă, iar asupra musculaturii striate, acţiune excitantă.

S-a emis chiar ipoteza că bradicardia şi transpiraţia care apar în icterele mecanice se datoresc acţiunii anticolinesterazice a sărurilor biliare ; în plus, mai intervine, în aceste cazuri, şi scăderea capacităţii hepatice de sinteză a colinesterazei.

În interpretarea acţiunii toxice a sărurilor biliare, pe lîngă mecanismul enzimatic, a fost incriminată şi acţiunea tensioactivă a acestora.

Pentru evitarea efectelor nedorite care pot apărea în cursul administrării i.v. a sărurilor biliare, se recomandă ca tratamentele să alterneze cu cele pe cale orală, iar dozele zilnice să nu depăşească 1—2 g (preparatul românesc Fiobilin conţine 1 g sare sodică a acidului dehidrocolic pe fiolă). Administrarea i.v. trebuie făcută lent, în cîteva minute.

Folosirea dehidrocolatului de sodiu pentru măsurarea timpului de circulaţie braţ-limbă nu este indicată, deoarece injectarea rapidă a 3—5 ml din soluţia 20% poate produce accidente grave (hipotensiune, colaps, bradicardie). Pentru acest scop poate fi înlocuită cu alte substanţe sau metode mai fidele şi mai puţin periculoase.

ANTISPASTICE

ATROPINA

Alcaloid extras din diferite plante solanacee *(Atropa belladona, Hyoscyamus niger şi Datura stramonium)* îşi datoreşte larga utilizare terapeutică, acţiunii sale parasimpaticolitice. Administrarea sa este urmată de suprimarea controlului parasimpatic asupra organelor cu inervaţie vegetativă (musculatura netedă, cordul, glandele cu secreţie externă).

Atropina este unul dintre cele mai active antispastice, fapt pentru care este mult folosită în tratamentul colicilor intestinale, biliare, ureterale, ca bronşiolospasmolitic. Pentru acţiunea asupra musculaturii netede oculare (musculatura intrinsecă) este folosită atît pentru explorarea fundului de ochi, cît şi în tratamentul curativ şi profilactic al aderenţelor între iris şi cristalin. Acţiunea inhibitoare asupra glandelor exocrine indică atropina în tratamentul diferitelor afecţiuni digestive

Scanned with OKEN Scanner

însoțite de hipersecreție gastrică. Acțiunea parasimpaticolitică justifică administrarea sa în tratamentul unor tulburări de ritm cardiac, în care componenta vegetativă vagală are rol important (blocul atrioventricular, supradozarea digitalică etc.). Pentru acțiunea asupra sistemului nervos central, atropina este folosită în tratamentul parkinsonismului, a răului de mișcare, ca antiemetic.

Efectele nedorite produse de atropină sînt puțin importante în comparație cu multiplele sale acțiuni terapeutice. Totuși, uneori, poate produce accidente, chiar cînd se folosesc doze terapeutice, fapt care impune cunoașterea acestora, în vederea evitării sau reducerii lor la minimum. În general, efectele secundare nedorite ale atropinei se datoresc suprimării controlului parasimpatic asupra activității motorii și secretorii digestive, oculare, urinare, tegumentare, cardiovasculare.

Manifestările digestive apar cu frecvență mare în timpul tratamentului cu atropină sub diferite forme : extracte, pulberi, tinctură, alcaloid ca atare. Ele se manifestă prin : senzația de uscăciune a gurii, sete intensă și disfagie. Se datoresc acțiunii inhibitorii pe care o exercită atropina asupra secreției glandelor salivare. Spre deosebire de acestea, inhibarea secreției gastrice constituie una din principalele acțiuni pentru care atropina se folosește în tratamentul bolii ulceroase.

Întîrzierea tranzitului intestinal este întîlnită la bolnavii care urmează tratamente îndelungate cu preparate pe bază de atropină. Prin suprimarea controlului parasimpatic al musculaturii netede intestinale, al tonusului cît și al peristaltismului, se produce stagnarea conținutului intestinal. Constipația este la început puțin supărătoare, dar dacă se prelungește ea poate produce o serie de manifestări care sînt neplăcute pentru bolnav (senzația de plenitudine și tensiune abdominală, dureri difuze abdominale etc.).

Pe lîngă inhibarea acțiunii motorii și secretorii intestinale în producerea întîrzierii tranzitului intestinal, mai intervine, în plus, și acțiunea de scădere a secreției gastrice, pe care o exercită atropina.

Diminuarea secreției gastrice, pancreatice și intestinale reduce, într-o măsură importantă, conținutul intestinal. Întrucît distensia intestinală (în special a colonului) constituie unul dintre excitanții fiziologici ai peristaltismului, este ușor de înțeles frecvența destul de mare a constipației la acești bolnavi.

Pentru diminuarea senzației de uscăciune a gurii și faringelui, se recomandă ca bolnavul să ingere cantități mici de apă, la intervale scurte. Se pot folosi, în acest scop, ceaiurile, în special de mentă, care diminuă senzația de sete mai mult decît apa simplă.

În cazurile în care constipația este supărătoare, se vor folosi substanțe care accelerează tranzitul intestinal. Sînt indicate, pentru acest motiv, purgativele care acționează osmotic (sulfatul de sodiu, sulfatul de magneziu), prin creșterea conținutului intestinal, ca urmare a absorbției în lumenul intestinal a unei cantități de apă. De asemenea, se pot folosi substanțele cu acțiune iritantă intestinală (fenolftaleina) sau purgativele antrachinonice.

Scanned with OKEN Scanner

Este recomandabil a se avea totdeauna în vedere posibilitatea apariţiei unor efecte nedorite ale acestor substanţe purgative, chiar în cazul în care se folosesc doze medii sau chiar mici. Constipaţia cronică poate produce iritaţia mucoasei intestinale, care poate fi responsabilă de resorbţia unor cantităţi mari de aceste substanţe, chiar cînd dozele administrate sînt mici. Toate acestea pot produce accidente terapeutice mai supărătoare decît constipaţia însăşi. Cu rezultate mult mai bune se pot folosi substanţele uleioase care traversează tubul digestiv, fără să fie absorbite şi care, prin acţiunea de lubrifiere, favorizează eliminarea conţinutului intestinal. Dintre acestea uleiurile alimentare sînt foarte indicate (ulei de floarea soarelui, porumb, măsline), în doze de 30—50 g/zi, eventual administrate în două prize. Uleiul de parafină în doze de 30—50 g/zi poate fi util în majoritatea cazurilor.

Manifestările oculare. Sînt frecvent întîlnite şi, de cele mai multe ori, mai supărătoare decît cele digestive. Ele apar imediat după începerea tratamentului cu atropină şi dispar după 3—5—7 zile de la încetarea administrării substanţei. Acestea sînt : midriaza, paralizia acomodaţiei şi creşterea presiunii intraoculare.

Midriaza apare la scurt interval de la administrarea atropinei ; ea se produce atît în cazul administrării externe — în sacul conjunctival — cît şi în administrarea pe cale generală. După 25—40 de minute de la injectarea i.m. sau s.c. sau după 5—10 minute după injectarea i.v. de atropină, efectul midriatic este maxim ; în administrarea în fundul de sac conjunctival, acţiunea se instalează mai rapid atît din cauza resorbţiei sale imediate, cît şi datorită concentraţiilor mari folosite în acest scop (soluţia 1%, faţă de cea 1‰, în administrarea parenterală). Durata efectului maxim este de 1—2 zile, după care scade progresiv în intensitate, dispărînd în 5—10 zile de la întreruperea tratamentului.

În perioada în care intensitatea acţiunii este maximă, cînd midriaza este foarte accentuată, pupila nu se mai poate adapta la lumină ; ca urmare, apar *fotofobie şi cefalee.*

Dacă în oftalmologie se urmăreşte obţinerea midriazei în cercetarea fundului de ochi, apariţia midriazei şi tulburărilor produse de aceasta în timpul tratamentelor cu preparate pe bază de atropină, în diferite situaţii patologice, constituie un efect secundar nedorit. Chiar şi în oftalmologie durata prelungită a efectului midriatic constituie un impediment, deoarece poate împiedica activitatea zilnică a bolnavului.

Pentru evitarea acestui dezavantaj s-au obţinut, pe cale sintetică, o serie de substituenţi de atropină, cu acţiune predominant midriatică, dar de scurtă durată : homatropina, eucatropina, dibutolina, ciclopentolatul.

Acţiunea midriatică a atropinei se datoreşte suprimării controlului tonic şi reflex motor parasimpatic, care are ca urmare paralizia musculaturii netede circulare a irisului. Perturbarea echilibrului vegetativ vagosimpatic la nivelul musculaturii intrinsece a ochiului are ca urmare creşterea tonusului musculaturii radiare a irisului, inervată de sistemul simpatic.

În cazul în care midriaza este accentuată, cînd produce fotofobie şi cefalee sau cînd se prelungeşte în timp, se recomandă administrarea

Scanned with OKEN Scanner

locală de substanţe care cresc acţiunea sistemului parasimpatic asupra musculaturii netede a irisului. Pentru aceasta se pot folosi pilocarpina, fizostigmina, fluostigmina sau doze mari de esteri ai colinei.

Paralizia acomodaţiei (cicloplegia) apare la scurt timp după administrarea locală a atropinei şi la 30—60 de minute după administrarea parenterală. În cazul administrării preparatelor orale, procesul de acomodare este mai puţin influenţat şi numai în tratamentele de lungă durată şi cu doze mari. Cicloplegia este maximă după 2—3 ore şi durează 3—8 zile de la suprimarea administrării substanţei.

Ea se caracterizează prin tulburarea vederii de aproape, care, uneori, poate fi supărătoare, caz în care bolnavul nu poate citi sau distinge bine obiectele din jurul său. Cicloplegia prelungită poate duce la apariţia fotofobiei, care poate împiedica, practic, activitatea bolnavului.

Utilă pentru cercetarea capacităţii de refracţie a cristalinului (atropina fiind singurul medicament capabil să producă la copii paralizia procesului de acomodaţie, care, la această vîrstă, este foarte intens), cicloplegia constituie, în toate celelalte situaţii, un efect nedorit. Uneori acest efect îngreuiază conducerea tratamentului cu atropină şi necesită renunţarea la acest valoros factor terapeutic şi înlocuirea sa cu altă medicaţie.

Mecanismul de producere la cicloplegie este legat de acţiunea parasimpaticolitică a substanţei. Suprimarea controlului parasimpatic are ca urmare scăderea tonusului şi relaxarea muşchiului ciliar. Se produce, astfel, aplatizarea cristalinului, cu fixarea lui pentru vederea de departe; imposibilitatea acomodării duce la tulburarea vederii de aproape.

În cazurile în care cicloplegia este accentuată şi se prelungeşte prea mult, necesită tratament cu substanţe parasimpaticomimetice administrate local. Se pot folosi aceleaşi substanţe ca şi pentru suprimarea acţiunii midriatice a atropinei.

Creşterea presiunii intraoculare este evidentă la bolnavii la care preexistă un fond de hipertensiune intraoculară. La aceştia administrarea atropinei pe cale generală sau locală poate declanşa un puseu de glaucom acut sau accese acute pe fondul de glaucom cronic, care contribuie la agravarea bolii.

Se consideră că creşterea presiunii intraoculare produsă de către atropină este rezultatul a doi factori :

— midriazei ; contracţia muşchiului radiar al irisului produce îngustarea şi comprimarea canalelor Schlemm şi a spaţiilor Fontana, la nivelul unghiului iridocornean ; ca urmare, este împiedicată scurgerea umorii apoase ;

— dilatarea şi creşterea permeabilităţii vaselor irisului, care au drept consecinţă favorizarea formării de umoare apoasă.

Dacă celelalte două efecte oculare nedorite ale atropinei sînt numai supărătoare pentru bolnav, creşterea presiunii intraoculare poate constitui un accident terapeutic de gravitate deosebită. Pentru evitarea acestuia este recomandabil ca înainte de a administra atropină să ne inte-

Scanned with OKEN Scanner

resăm asupra unei eventuale existenţe a glaucomului la bolnavul respectiv. Palparea polului anterior al ochiului arată, în mare, starea presiunii intraoculare la bolnavul căruia i se administrează atropină.

O dată declanşat accesul de glaucom acut, acesta impune urgenţă în tratarea sa; se va folosi pilocarpina, în soluţie 1%, administrată în sacul conjunctival al ochiului, repetîndu-se la intervale scurte. Diminuarea diametrului pupilei constituie un semn al eficienţei tratamentului pilocarpinic, care este urmat, la scurt timp, de reducerea presiunii crescute intraoculare.

În vederea evitării accidentelor grave, este recomandabil ca bolnavii cu glaucom să fie instruiţi ca, la consultaţiile medicale sau în cazurile în care necesită un tratament medicamentos, să încunoştiinţeze medicul asupra existenţei afecţiunii lor oftalmologice.

Instilaţiile oculare repetate de atropină pot produce *iritaţii conjunctivale* importante, realizînd aspecte caracteristice de conjunctivită, foarte asemănătoare conjunctivitei granulare.

Pentru prevenirea acestui accident, se va evita administrarea locală îndelungată a atropinei; în cazul în care tratamentul de lungă durată este necesar, acesta se va face intermitent.

Manifestări cardiovasculare apar inconstant şi cu intensitate variabilă, în funcţie de dozele folosite şi de reactivitatea individuală.

Bradicardia este întîlnită după administrarea dozelor mici de atropină (0,5—1 mg); frecvenţa bătăilor cardiace poate scădea cu 10—20 de contracţii pe minut, ca urmare a acţiunii stimulante asupra nucleilor bulbari ai vagului. Modificarea frecvenţei cardiace este rareori semnificativă, dar şi în aceste cazuri ea nu se însoţeşte de modificări ale debitului cardiac sau ale presiunii sanguine, deoarece mecanismele compensatorii cardiovasculare sînt eficiente.

Tahicardia este întîlnită cu frecvenţă mai mare la adulţi, în cazul folosirii dozelor de peste 2 mg. Frecvenţa cardiacă poate creşte cu 20—40 de contracţii pe minut, uneori însoţită de *palpitaţii* cu ritm rapid. Mecanismul de producere este legat de acţiunea parasimpaticolitică a substanţei: blocarea acţiunii vagului asupra nodului sinuzal. Atropina creşte conducerea în fasciculul Hiss şi împiedică acţiunea cardioinhibitoare. Acţiunea tahicardizantă este variabilă ca intensitate, în funcţie de tonusul vagal fiziologic. La adulţi, la care tonusul vagal este foarte pronunţat, se produce, în mod frecvent, tahicardie importantă; la copii şi la bătrîni, la care tonusul sistemului parasimpatic este mai scăzut, administrarea dozelor mari de atropină produce rar, sau nu produce accelerarea frecvenţei cardiace.

Presiunea sanguină este nesemnificativ influenţată de dozele curente de atropină. Influenţa redusă a atropinei asupra vaselor se explică prin aceea că tonicitatea şi motricitatea vasculară se află sub control predominant simpatic, inervaţia parasimpatică a vaselor fiind redusă.

La doze mari se produce *hipertensiunea arterială* moderată, ca urmare a tahicardiei. La doze foarte mari, folosite în cazul intoxicaţiilor

Scanned with OKEN Scanner

cu substanţe anticolinesterazice, atropina produce *vasodilataţie tegumentară* marcată, cu înroşirea pielii ; aceasta este rezultanta acţiunii centrale — deprimarea vasomotorie — şi periferice, musculară.

Efectele nedorite cardiovasculare care apar la dozele folosite curent în terapeutică sînt, în general, lipsite de gravitate, atît datorită intensităţii lor reduse, cît şi prin durata scurtă de cîteva ore ; de aceea nu necesită măsuri terapeutice speciale.

Retenţia de urină este întîlnită mai frecvent la persoanele cu adenom de prostată, la care atropina poate accentua tulburările preexistente sau poate duce la instalarea unei retenţii acute de urină. Suprimarea controlului tonic şi contractil exercitat de sistemul parasimpatic asupra musculaturii netede vezicale se traduce prin scăderea tonusului vezical ; se produce, astfel, distensia vezicii urinare. Scăderea tonusului vezicii şi obstacolul realizat de adenomul periuretral sînt factori care duc la imposibilitatea activităţii contractile şi la imposibilitatea evacuării urinii acumulate în vezică.

Pe lîngă acţiunea parasimpaticolitică a atropinei, în producerea retenţiei de urină intervine, în măsură mai mică, şi acţiunea ganglioplegică a substanţei.

Administrarea substanţelor parasimpaticomimetice (eserină, fizostigmină, neoezerină, acetilcolină) poate duce la reluarea activităţii contractile a vezicii urinare. Pentru prevenirea acestui efect nedorit, este recomandabil să se evite administrarea atropinei la bolnavii cu adenom de prostată, la care staza se poate complica cu infecţie urinară, ceea ce agravează situaţia.

Ascensiunea termică este întîlnită în tratamentele de lungă durată şi mai ales după folosirea dozelor mari. Temperatura corpului poate creşte cu 1—2°, ca urmare a scăderii termolizei, prin diminuarea transpiraţiei. Atropina inhibează secreţia sudorală (glandele sudoripare au înervaţie simpatică, dar colinergică) ; ca urmare, cantitatea de căldură eliminată prin transpiraţie scade. După întreruperea tratamentului cu atropină, temperatura se normalizează.

Manifestările neuropsihice apar numai în cazurile în care se folosesc doze mari, apropiate de cele toxice. Pot apărea semne de excitaţie centrală : *irascibilitate, nelinişte, dezorientare, halucinaţii, delir*. Cu toate că acestea dispar la scurt timp după întreruperea tratamentului, uneori este nevoie de administrarea de substanţe deprimante ale sistemului nervos central. Se pot folosi, în acest scop, narcotice, hipnotice, tranchilizante, neuroplegice.

Obişnuinţa constituie, uneori, un efect nedorit al acestei medicaţii. Administrarea cronică a atropinei poate duce la dezvoltarea unui proces de obişnuinţă ; aceasta este evidentă la bolnavii parkinsonieni, la care, pentru obţinerea aceluiaşi efect trebuie crescute progresiv dozele. Suprimarea tratamentului timp de 10—14 zile, în cazurile în care acest lucru este posibil, permite ca la reluare să se folosească doze mai mici.

Scanned with OKEN Scanner

BUTILSCOPOLAMINA
(Scobutil, Buscopan)

Derivat cuaternar de amoniu, butilscopolamina are acţiune parasimpaticolitică aproximativ egală ca intensitate cu a atropinei, în funcţie de organul respectiv; în plus, acţiunile ganglioplegică şi curarizantă, abia schiţate la atropină, sînt mult mai pronunţate. Substanţa este practic lipsită de efectele stimulante asupra sistemului nervos central.

Acţiunea parasimpaticolitică predomină asupra tubului digestiv, atît în ceea ce priveşte secreţia, cît şi motilitatea; asupra celorlalte aparate şi organe, acţiunea parasimpaticolitică este minimă. De aceea indicaţiile principale ale butilscopolaminei le constituie manifestările spastice şi cele însoţite de hipermotilitate ale tubului digestiv.

Efectele secundare nedorite sînt asemănătoare cu cele produse de atropină. Diferă de aceasta prin lipsa efectelor stimulante asupra sistemului nervos central şi prin intensitatea mai mare a unor efecte de tip atropinic, care rezultă din cumularea acţiunii parasimpaticolitice cu cea ganglioplegică şi curarizantă.

Manifestările digestive sînt mai puţin frecvente şi au intensitate mult mai mică decît cele produse de atropină.

Senzaţia de *uscăciune a gurii* este mai puţin intensă, iar disfagia şi setea, curent întîlnite în tratamentul cu atropină sau cu derivaţi de beladonă, sînt, în cazul folosirii butilscopolaminei, abia perceptibile.

Întîrzierea tranzitului intestinal este, de cele mai multe ori, mai accentuată decît după atropină; aceasta se datoreşte faptului că acţiunea ganglioplegică a butilscopolaminei potenţează pe cea parasimpaticolitică în ceea ce priveşte motilitatea digestivă. Combaterea acestui efect nedorit se face fie cu substanţe purgative (saline, emodine, uleioase), fie cu substanţe parasimpaticomimetice (acetilcolina, fizostigmina etc.) cînd constipaţia este supărătoare.

Manifestările oculare sînt mult mai slabe ca intensitate decît cele produse de atropină. Midriaza şi tulburările de acomodare sînt rar întîlnite în timpul tratamentului cu doze terapeutice de butilscopolamină. În schimb, creşterea presiunii intraoculare pe care o produce substanţa este cu puţin inferioară atropinei, fapt care impune aceeaşi prudenţă în administrarea sa la bolnavii cu glaucom.

Manifestările cardiovasculare sînt practic lipsite de importanţă. Modificările frecvenţei cardiace sînt rar întîlnite în timpul tratamentului şi niciodată nu ajung la intensitatea celor constatate după atropină. Modificările tensionale apar numai la doze foarte mari, fiind expresia acţiunii toxice a substanţei, şi nu un efect secundar nedorit constatat după utilizarea dozelor terapeutice.

Retenţia de urină apare cu frecvenţă mult mai mare decît după tratamentul cu atropină la doze echivalente. Ea se întîlneşte atît la persoanele cu adenom de prostată, cît şi la cele indemne. Poate apărea după tratamentele de lungă durată cu butilscopolamină, cît şi în cazurile în care substanţa s-a administrat pentru scurt timp, dar în doze

Scanned with OKEN Scanner

mari, pe cale parenterală (colici biliare, intestinale etc.). În aceste cazuri, acțiunea parasimpaticolitică se sumează cu cea ganglioplegică, ceea ce duce la prelungirea acțiunii asupra musculaturii netede vezicale. Administrarea substanțelor parasimpaticomimetice, preferabil pe cale parenterală, duce la reluarea activității contractile a vezicii și la evitarea unor complicații serioase (infecții etc.).

Asupra secreției sudorale, butilscopolamina are foarte slabă acțiune inhibitoare. De aceea, nu se produce tulburarea echilibrului termic al organismului ; nu se constată, la dozele terapeutice, modificări ale temperaturii corpului (întîlnite frecvent după atropină), deoarece termoliza nu este practic afectată.

Butilscopolamina nu produce obișnuință.

În utilizarea sa terapeutică se vor avea în vedere, în general, aceleași precauții și contraindicații ca și la atropină.

DERIVAȚII DE TELINĂ

Sînt baze cuaternare de amoniu, care, pe lîngă acțiunea parasimpaticolitică, au și efecte ganglioplegice și curarizante. Din această clasă de substanțe, se folosesc în terapeutică metantelina (Bantin, Pepulsan) și propantelina (Probantin, Neopepulsan). Particularitatea acestora constă în aceea că au acțiune antispastică și antisecretorie aproape exclusiv asupra tubului digestiv. În utilizarea terapeutică, acțiunea antispastică și antisecretorie este superioară celei produse de atropină.

Faptul că derivații de telină au acțiune ganglioplegică importantă (propantelina mai slabă decît metantelina) explică frecvența și intensitatea mai mare a unor efecte nedorite, care, la atropină, apar abia schițate.

Manifestările digestive sînt diferite ca intensitate și frecvență ; ele apar mai ales după tratamentele de lungă durată și cu doze mari.

Uscăciunea oro-faringiană este mult mai puțin importantă decît cea produsă de atropină ; bolnavii care urmează acest tratament nu ajung niciodată să aibă setea și disfagia pe care o au bolnavii tratați cu atropină. Aceasta se explică prin acțiunea foarte slabă pe care o exercită derivații de telină asupra secreției salivare.

Întîrzierea tranzitului intestinal constituie cel mai important efect nedorit din partea aparatului digestiv. Acțiunea parasimpaticolitică, împreună cu cea ganglioplegică, duce la suprimarea controlului tonic al musculaturii netede intestinale ; din această cauză, tranzitul intestinal este încetinit. La persoanele cu iritații ale mucoasei intestinale, la cele cu constipație cronică, precum și în cazul unor infecții digestive, staza intestinală poate duce la resorbția din lumenul intestinal a unor microbi și substanțe toxice care perturbă activitatea diferitelor organe (ficat, creier) sau pot produce infecții ale căilor biliare sau urinare (sindromul enterorenal, enterobiliar sau enterobiliorenal).

De aceea se va avea totdeauna în vedere ca bolnavii care urmează tratament cu derivați de telină să primească și o substanță cu acțiune purgativă. Sînt recomandabile, în acest sens, purgativele saline sau cele

Scanned with OKEN Scanner

uleioase. Dacă, totuşi, tranzitul intestinal nu se normalizează, se va recurge la administrarea de substanţe parasimpaticomimetice (acetilcolină, eserină, neoescrină etc.) care pot duce la reluarea activităţii contractile intestinale.

Propantelina este mai indicată din acest punct de vedere, deoarece are acţiune ganglioplegică mai slabă decît metantelina.

Manifestările oculare sînt întîlnite cu frecvenţă mai mică, dar datorită gravităţii lor impun prudenţă în administrarea derivaţilor de telină la anumiţi bolnavi. Dacă midriaza şi tulburările de acomodare sînt puţin importante şi mai mult supărătoare decît grave, creşterea presiunii intraoculare pe care o produc derivaţii de telină poate fi urmată de consecinţe grave. Dat fiind faptul că acest tratament este de lungă durată, că se poate efectua ambulatoriu şi că urmărirea bolnavilor se face la intervale variabile de timp, se impune atenţie în recomandarea acestei medicaţii. Este bine ca la începutul tratamentului să se cerceteze presiunea intraoculară prin palparea polului anterior al ochiului şi să se verifice periodic. În cazurile în care aceasta are tendinţa la creştere, tratamentul se va întrerupe.

Manifestările cardiovasculare sînt întîlnite cu frecvenţă mult mai mare decît la atropină. Modificările frecvenţei cardiace sînt în general nesemnificative ; alteori însă bolnavii au *bradicardie* sau un număr mai mic cu 10—15 contracţii cardiace pe minut decît frecvenţa cardiacă obişnuită. Aceasta se explică prin acţiunea ganglioplegică a acestor substanţe, care inhibă mai mult sistemul simpatic, încît se produce o predominanţă relativă parasimpatică, cu consecinţa cardiacă — bradicardia.

Hipotensiunea ortostatică este unul dintre efectele nedorite care îngreuiază conducerea tratamentului cu derivaţi de telină, mai ales în condiţii de ambulatoriu. Modificările tensionale se datoresc suprimării controlului simpatic al vaselor, sistemul simpatic fiind responsabil de menţinerea tonusului vascular. Aceste substanţe produc inhibarea transmiterii influxului nervos la nivelul sinapsei ganglionare simpatice şi parasimpatice. În lipsa controlului simpatic şi a reflexelor compensatoare se produce vasodilataţie, care nu mai poate fi compensată ; ca urmare, sîngele se acumulează în părţile declive. La schimbarea poziţiei, mai ales cînd aceasta se face brusc, ca în cazul trecerii de la clino- la ortostatism, se poate produce scăderea presiunii sanguine cu 2—4 cm Hg faţă de valorile din clinostatism.

Pentru evitarea acestui efect nedorit, care uneori se poate însoţi de manifestări tranzitorii de insuficienţă circulatorie cerebrală, se recomandă ca trecerea la ortostatism să se facă lent, şi nu brusc. În cazul în care acest efect este supărător, se va întrerupe tratamentul pentru cîteva zile, după care se va relua cu doze puţin inferioare celor precedente.

Hipotensiunea ortostatică este foarte accentuată după folosirea metantelinei şi discretă după propantelină.

Manifestările urogenitale sînt mult mai importante decît cele produse de atropină. *Retenţia de urină* este frecvent întîlnită după tratamentele de lungă durată şi cu doze mari cu aceşti derivaţi. Ea se

Scanned with OKEN Scanner

produce atît prin mecanism parasimpaticolitic, cît şi ganglioplegic. Cînd este supărătoare, necesită tratament parasimpaticomimetic (a se vedea „Ganglioplegice").

Impotenţa sexuală este constatată destul de frecvent la bolnavii care urmează tratamente îndelungate cu metantelină şi mai rar la cei care primesc propantelină. Ea durează în general atît timp cît durează şi tratamentul cu aceste substanţe. Mecanismul de producere este legat de acţiunea ganglioplegică a acestora (a se vedea „Ganglioplegice").

Manifestările neuropsihice sînt asemănătoare cu cele produse de atropină atît ca frecvenţă, cît şi ca intensitate.

În utilizarea terapeutică a derivaţilor de telină, acţiunea ganglioplegică constituie cauza celor mai importante efecte secundare nedorite. Din acest motiv, propantelina, a cărei acţiune ganglioplegică este mult inferioară metantelinei, este de preferat în cazurile în care se urmăreşte valorificarea acţiunii parasimpaticolitice a acestora.

PAPAVERINA

Alcaloid extras din *papaver somniferum,* unde se găseşte împreună cu morfina, papaverina este o substanţă cu largă utilizare terapeutică. Datorită acţiunii sale relaxante asupra musculaturii netede, ea este folosită pentru acţiunea sa spasmolitică în toate situaţiile patologice însoţite de spasm al musculaturii netede : colici renale, biliare, intestinale şi ca vasodilatator musculotrop.

Cercetările moderne au pus în evidenţă faptul că acţiunea antispastică asupra musculaturii netede se exercită într-un mod susţinut la doze mai mari de cel puţin 4 ori în comparaţie cu cele folosite pînă nu demult. Astfel, asistăm în prezent la creşterea dozelor de papaverină folosite în tratamentul colicilor renale de la 100 la 400 mg administrate o dată, putîndu-se repeta de 2—4 ori pe zi. Modificarea posologiei cu creşterea dozelor de circa 4 ori nu a dus la creşterea corespunzătoare a efectelor toxice ale papaverinei ; aceasta deoarece toxicitatea substanţei este mică.

Efectele secundare nedorite ale papaverinei sînt rare şi de mică importanţă ; ele apar mai ales după administrarea i.v. a substanţei.

Manifestările digestive apar mai ales în cazul utilizării papaverinei pe cale orală, timp îndelungat. Pot apărea : *greţuri, anorexie, dureri abdominale* ca urmare a acţiunii iritante asupra mucoasei gastro-duodenale exercitată de alcaloidul ca atare, de impurităţi sau de substanţele cu care se administrează în asociere. Acţiunea iritantă digestivă este mult redusă, pînă la dispariţie chiar, dacă în loc de sarea clorhidrică a alcaloidului (clorhidratul de papaverină) se foloseşte alcaloidul bază (papaverina).

În general, alcaloizii sînt insolubili în apă, deci inactivi din punct de vedere farmacodinamic. De aceea se folosesc în terapeutică diferite săruri solubile ale alcaloizilor (sulfatul de atropină, bromhidratul de

Scanned with OKEN Scanner

chinină, natriu benzoatul de cafeină, clorhidratul de morfină etc.), care, fiind solubile în apă, pot fi resorbite şi vehiculate în sînge.

În cazul papaverinei, administrarea alcaloidului ca atare pe cale orală este urmată de formarea sării clorhidrice, formă sub care este resorbit prin mucoasa intestinală. Acest mod de administrare scade foarte mult acţiunea iritantă digestivă a papaverinei.

Constipaţia este întîlnită uneori în timpul tratamentului de lungă durată cu papaverină, mai ales cînd aceasta se asociază şi cu alte substanţe antispastice (atropină, butilscopolamină etc.). Odată cu creşterea dozelor folosite în tratamentul colicilor urinare şi biliare, constipaţia a devenit mai frecventă. Papaverina inhibă motilitatea şi scade tonusul normal al intestinului; exagerarea acestei acţiuni duce la întîrzierea tranzitului intestinal. Cu toate că are structură chimică complet diferită de a morfinei, faptul că ambii alcaloizi se găsesc în aceeaşi plantă, conferă acestora în măsură diferită o serie de efecte nedorite comune, printre care şi constipaţia. Dar practic nu se ajunge niciodată la situaţii în care constipaţia să fie atît de supărătoare încît să necesite tratament special.

Tulburările cardiovasculare apar în general la doze mari de papaverină cînd tratamentul se prelungeşte mai multe zile. Este cazul colicilor renale care nu cedează în 3—5—7 zile de tratament cu doze mari de papaverină, eventual asociată cu alte substanţe antispastice cu acţiune musculotropă.

În aceste situaţii, acţiunea vasodilatatoare a papaverinei se sumează cu a celorlalte substanţe şi poate duce la *scăderea presiunii sanguine*. Aceasta se produce ca urmare a acţiunii vasodilatatoare a papaverinei, care se exercită asupra musculaturii netede a vaselor mari, a arterelor pulmonare, a celor din sistemul circulator periferic şi asupra arterelor coronare. Exagerarea efectului vasodilatator (valorificat în tratamentul sindromului de ischemie periferică, al vaselor cerebrale şi coronare) duce la scăderea valorilor tensionale, care în unele cazuri poate declanşa, prin tulburările hemodinamice pe care le produce, tulburări în funcţiile unor organe principale. Aceasta cu atît mai mult, cu cît mulţi bolnavi pot avea tulburări de natură arterosclerotică (cerebrală, coronariană, renală) care se accentuează în cursul tratamentului cu doze mari de papaverină. În plus, acţiunea determinantă vasodilatatorie asupra vaselor care şi-au păstrat încă elasticitatea contribuie la accentuarea deficitului de irigare a teritoriilor afectate de procesul aterosclerotic. Exagerarea acţiunii deprimante asupra excitabilităţii şi conductibilităţii poate duce la importante *tulburări de ritm*, care pot avea urmări grave. În doze terapeutice, papaverina produce inhibarea conducerii atrioventriculare şi scăderea excitabilităţii atriului şi ventriculului, acţiuni care au ca urmare creşterea perioadei refractare a miocardului. Pentru acest fapt este utilizată atît în tratamentul extrasistolelor atriale şi ventriculare, cît şi în aritmiile ventriculare iminente. Foarte probabil că acţiunea favorabilă în aceste cazuri se datoreşte şi vasodilataţiei coronariene pe care o produce substanţa, mai ales

Scanned with OKEN Scanner

cînd aceste tulburări de ritm sînt consecința insuficienței de irigare a teritoriului coronar.

La doze mari, acțiunea cronotrop-negativă poate fi atît de importantă, încît prin îngreunarea conducerii atrioventriculare produce disociație atrioventriculară sau tulburări de conducere intraventriculare.

Cu toate că papaverina inhibă centrii ectopici atriali și ventriculari, în urma administrării dozelor mari excitabilitatea fibrelor miocardice poate crește, ducînd la instalarea unor ritmuri ectopice : flutter atrial, fibrilație atrială, fibrilație ventriculară.

Manifestările cardiovasculare care apar ca efecte nedorite în cursul tratamentului cu papaverină pot fi evitate sau diminuate, chiar în cazurile în care se folosesc pe cale i.v. doze mari, prin injectarea lentă a substanței. Pentru aceasta s-a recomandat de unii autori administrarea împreună cu 20 ml soluție de glucoză, pentru ca, prin volumul crescut, să se realizeze o diluție mare și introducerea lentă în circulație. Dar chiar injectarea lentă, în decurs de 5—10 minute, a concentrațiilor curente de 4% ale soluțiilor de papaverină este suficientă pentru prevenirea accidentelor cardiovasculare.

PURGATIVE

Prin acțiunea lor de grăbire a tranzitului intestinal, purgativele favorizează sau provoacă evacuarea conținutului intestinal. Efectele lor nedorite, sînt în funcție de mecanismul de acțiune și de segmentul intestinal (intestin subțire sau colon) asupra căruia acționează. Unele dintre ele acționează prin *mecanism fizic :* excitarea mecanoreceptorilor mucoasei intestinale de către substanța respectivă, fie de către conținutul intestinal, care crește ca urmare a scăderii absorbției apei, sau prin *mecanism iritativ* — iritația mucoasei intestinului și poate chiar a musculaturii acestuia, cu stimularea consecutivă a peristaltismului.

Efectele secundare nedorite ale purgativelor sînt legate de :

— posibilitatea interferării cu procesul de digestie și absorbție a principiilor alimentare, care poate duce, în cazul folosirii prelungite, la manifestări carențiale ;

— acțiunea iritantă asupra mucoasei intestinale, dacă se exercită asupra segmentului jejuno-ileal, se exprimă clinic prin colici, scaune apoase sau mucosanguinolente ; dacă se exercită asupra colonului poate provoca congestie pelvină, cu eventuale hemoragii uterine și posibilitatea de declanșare a avortului ;

— fenomenul de obișnuință îl produce utilizarea îndelungată a purgativelor.

PURGATIVE OSMOTICE

Substanțe greu absorbabile, acestea rămînînd în intestin unde rețin o cantitate echiosmotică de apă, crescînd astfel conținutul intestinal, și realizînd o distensie a pereților. Întrucît purgativele osmotice acțio-

Scanned with OKEN Scanner

nează printr-un mecanism fiziologic — distensia pereților intestinali constituie unul dintre stimulii fiziologici ai peristaltismului intestinal —, ele sînt deosebit de utile în multe situații patologice, caracterizate prin întîrzierea tranzitului intestinal. Substanțele din această clasă folosite frecvent în terapeutică sînt: sulfatul de magneziu, sulfatul de sodiu, tartratul de sodiu și potasiu, citratul de magneziu.

Efectele secundare nedorite sînt, în general, lipsite de importanță; ele țin, de cele mai multe ori, de acțiunea iritantă asupra mucoasei gastrice și de posibilitatea resorbției intestinale a substanței active, în cazul existenței unor leziuni inflamatorii ale mucoasei intestinale.

Administrarea acestor purgative este urmată, la interval variabil (de la 2 pînă la 10 ore), de evacuarea conținutului intestinal; se produce, astfel, un scaun cu consistență moale, care conține o mare cantitate de apă.

Datorită mecanismului osmotic, purgativele saline împiedică absorbția apei, reținînd în lumenul intestinal o cantitate echiosmotică de apă. Timpul de latență diferit, cu variabilitate mare, se explică prin necesitatea realizării unei izotonii în mediul intestinal. În cazul în care substanța respectivă se administrează în concentrație mare, timpul necesar pentru obținerea izotoniei este mare (6—8—10 ore), după care își exercită acțiunea de distensie intestinală, cu excitarea mecanoreceptorilor mucoasei. Concentrațiile medii și mici nu mai necesită perioadă de latență pînă la producerea izotoniei, fapt pentru care acțiunea acestora se exercită mult mai repede.

În acest sens, merită reținut un fapt cu aplicabilitate practică imediată: concentrația de 10% produce efectul cel mai rapid în circa 2 ore. Practic, pentru obținerea rapidă a efectului purgativ, se recomandă administrarea dozei curente de 30 g de purgativ salin, dizolvată în aproximativ 300 ml apă. În acest mod este diminuat, în parte, gustul neplăcut al substanței și se obține răspunsul cel mai rapid. Concentrațiile de peste 25—30% (30 g substanță activă dizolvată în 80—100 ml apă) declanșează un răspuns după aproximativ 8 ore; de aceea este recomandabil ca în aceste concentrații purgativele saline să se administreze seara, pentru ca efectul să se producă a doua zi dimineața, fără a deranja bolnavul peste noapte.

Acțiunea iritantă asupra mucoasei gastrice este evidentă la toate substanțele purgative saline, însă numai rareori produce vărsături. De cele mai multe ori, după administrarea lor, purgativele osmotice produc grețuri care durează 1—2 ore, corespunzător perioadei de evacuare din stomac. Uneori grețurile sînt însoțite de senzația de arsuri epigastrice, care scad în intensitate și apoi dispar o dată cu acestea.

De remarcat faptul că acțiunea iritantă a mucoasei gastrice este direct proporțională cu concentrația substanței; concentrațiile de 10% sînt cele mai puțin iritante (și cu acțiunea cea mai rapidă). De aceea, pentru a reduce cît mai mult acțiunea iritativă digestivă este recomandabilă utilizarea acestor concentrații.

Acțiunea iritantă asupra mucoasei intestinale este rareori manifestă, și aceasta mai ales în cazul în care preexistă o iritație a mucoasei in-

Scanned with OKEN Scanner

testinale. Pot apărea, ca urmare a acestei acțiuni, *colici intestinale*, care, de cele mai multe ori, sînt de intensitate moderată și durată scurtă; pe măsură ce în lumenul intestinal se realizează izotonia, deci diluarea substanței active, diminuează și intensitatea colicilor.

Mult mai gravă este posibilitatea resorbției prin mucoasa intestinală a acestor purgative, în cazul în care există fie un obstacol pe tractul digestiv (ocluzie intestinală), fie un proces de enterită sau enterocolită. În aceste cazuri, trecerea în sînge a unei cantități din substanța respectivă poate fi cauza unor manifestări toxice grave. Astfel, absorbția ionului de magneziu, în cazul folosirii sulfatului de magneziu, poate produce *efecte deprimante asupra sistemului nervos central*, caracterizate prin sedare, apatie, deprimarea centrilor respiratori, iar în cazul resorbțiilor masive, poate duce la oprirea respirației. Absorbția ionului sodiu, în cazul administrării sulfatului de sodiu în scop purgativ, la bolnavii cu enterită sau enterocolită, poate produce absorbția apei din intestin, cu creșterea volemiei și natremiei; întrucît schimburile între sectorul vascular și cel interstițial se fac cu multă ușurință, rezultă că acumularea în spațiul extracelular a sodiului și apei resorbite în exces prin mucoasa intestinală iritată poate produce edeme. Apare astfel paradoxal ca sulfatul de sodiu, administrat pentru eliminarea unor cantități crescute de apă prin scaun, să producă retenție hidrosalină. În aceste cazuri, administrarea de diuretice tiazidice este urmată, după 1—2 zile, de dispariția edemelor, prin eliminarea urinară de sodiu și apă pe care o produc.

În vederea evitării acestui accident terapeutic, este bine ca în cazurile de retenție hidrosalină de diverse cauze sau de enterită sau enterocolită să nu se administreze sulfat de sodiu. Dacă este necesar un purgativ, se vor prefera substanțele care acționează prin mecanism pur fizic, care sînt lipsite de acțiunea iritantă intestinală (agar-agar, sămînță de in, metilceluloză și carboximetilceluloză).

Accidente foarte grave se pot produce prin utilizarea incorectă, ca purgativ, a tartratului de sodiu și potasiu. *Pulberea efervescentă laxativă*, preparat oficial în țara noastră, este un amestec de tartrat de sodiu și potasiu cu bicarbonat de sodiu, care, în momentul folosirii, se amestecă cu acid tartric. Prin dizolvarea extemporanee a acestor două pulberi rezultă obținerea unui amestec efervescent, care maschează, astfel, gustul neplăcut al purgativului.

Administrarea pulberii efervescente laxative ca atare, nediluată, poate duce la degajarea, în stomac, a unor cantități mari de bioxid de carbon, care pot produce distensia bruscă și brutală a stomacului, putînd evolua chiar pînă la ruptura stomacului.

Dintre substanțele purgative care acționează prin mecanism osmotic, cel mai agreabil la gust și cu efectele nedorite cele mai reduse este citratul de magneziu. Limonada Roget (soluție de citrat de sodiu îndulcită) conține 40 g citrat de magneziu în 250 ml solvent. Fiind ușor de administrat, poate fi luată cu ușurință și de către copii.

Scanned with OKEN Scanner

PURGATIVE CARE PRODUC IRITAȚIA MUCOASEI INTESTINALE

FENOLFTALEINA
(Ciocolax)

Substanță insolubilă în apă, se solubilizează în mediul alcalin intestinal în prezența bilei, unde produce iritația mucoasei intestinale, atît a intestinului subțire, cît, mai ales, a colonului. Ca urmare, se produce accelerarea tranzitului intestinal cu evacuarea, după 6—8 ore, a unui scaun moale; iritația mucoasei intestinale declanșează o activitate peristaltică crescută, fapt care duce la absorbția unei cantități reduse de apă din conținutul intestinal și eliminarea unui scaun apos. Prelungirea duratei de acțiune purgativă a fenolftaleinei este datorită, foarte probabil, particularității sale metabolice. După administrarea orală, circa 15% din doza utilizată se absoarbe intestinal, după care se elimină prin bilă, ceea ce are ca urmare un efect laxativ atît timp cît durează eliminarea sa biliară (circa 24 de ore).

Fenolftaleina constituie una dintre substanțele purgative utilizate în tratamentul constipației atît la adult, cît și la copil. În doze mici, de pînă la 100 mg, are acțiune laxativă, iar în doze mari (100—500 mg), acțiune purgativă. Ea se folosește singură sau în asociere cu alte substanțe asemănătoare din punctul de vedere al acțiunii, intrînd în compoziția a multiple preparate (Laxatin, Purgofen, Carbocif, lichior purgativ).

Efectele secundare nedorite sînt minime, substanța fiind foarte bine tolerată. Ea poate produce accidente alergice și erupții cutanate urmate de pigmentare tegumentară.

Manifestările alergice sînt rar întîlnite și de intensitate mică. Ele se manifestă prin erupții cutanate diferite: eritematoase, papuloase, urticariene, pruriginoase, localizate sau generalizate, care apar la scurt timp de la administrarea fenolftaleinei. Acestea durează puțin și dispar, astfel încît nu necesită măsuri terapeutice speciale. Numai în mod excepțional au fost întîlnite *febra medicamentoasă și accesele de dispnee* paroxistică expiratorie, ca urmare a bronșiolospasmului pe care îl produce substanța.

Dar și acestea, prin raritatea, cît și prin durata lor scurtă, sînt lipsite de gravitate și nu impun o terapeutică deosebită. Deseori bolnavii care la prima administrare a fenolftaleinei au prezentat manifestări alergice, la administrările ulterioare, făcute la intervale mari, nu au mai avut astfel de tulburări.

S-au descris cazuri foarte rare, în care, după administrarea de fenolftaleină în doză medie, au apărut o serie de tulburări grave: scaune frecvente, apoase sau muco-hemoragice, colici intestinale, palpitații, dispnee și uneori colaps. Acest tablou clinic traduce o reacție de hipersensibilizare la medicament; gravitatea manifestărilor clinice (cu toate că nu s-au descris cazuri mortale) impune contraindicarea administrării fenolftaleinei pentru toată viața la acești bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Fiind vorba de o urgență, tratamentul acestor manifestări alergice va fi susținut, constînd din: substanțe antihistaminice (administrate oral și parenteral), substanțe antialergice (preparate injectabile de calciu, hiposulfit de sodiu), substanțe simpaticomimetice (adrenalină, efedrină), care, pe lîngă acțiunea de redresare tensională, au și efect bronșiolospasmolitic.

În cazurile în care manifestările alergice nu diminuează sau nu au tendința la dispariție, medicația antihistaminică este deosebit de utilă.

Raritatea reacțiilor de sensibilizare ridică problema legăturii lor cu fenolftaleina. Este posibil ca ele să apară în timpul, dar nu din cauza tratamentului cu această substanță; de altfel, la persoanele care suferă de constipație pot apărea mult mai frecvent diferite reacții alergice decît la cele cu tranzitul intestinal normal. Apariția lor la scurt timp după administrarea de fenolftaleină a fost atribuită substanței, cu toate că exista, în aceste cazuri, posibilitatea ca ele să apară și în afara tratamentului cu fenolftaleină.

S-au mai descris *erupții cutanate* eritematoase inițial, urmate de diferite transformări de culoare a tegumentelor, de la roz pal pînă la purpuriu; erupția este diseminată în plăci maculare, care au dimensiuni de la cîțiva milimetri pînă la cîțiva centimetri. Aceste erupții sînt însoțite local de senzația de arsură și prurit intens. După întreruperea tratamentului cu fenolftaleină, aceste leziuni scad în intensitate și pe locurile respective rămîn zone de hiperpigmentare, care pot dura timp îndelungat. În unele cazuri, în faza acută, erupția poate lua aspectul vezicular sau ulcerativ, care poate duce la infecții dermice importante. Administrările ulterioare de fenolftaleină la aceste persoane sînt urmate, în mod frecvent, indiferent de timpul scurs de la prima administrare, de apariția leziunilor de dermatită în aceleași locuri ca și prima dată (aspect care este caracteristic exantemului fix). Pigmentările care apar după dispariția acestor erupții sînt definitive.

Nu se cunoaște mecanismul de producere a acestor pigmentări cutanate; poate fi vorba de transformările pe care le suferă local fenolftaleina sau de exces de pigment melanic în zone strict limitate.

În vederea evitării acestui accident terapeutic, se recomandă contraindicarea fenolftaleinei și înlocuirea sa cu alte purgative. Acest lucru este posibil, deoarece gama largă de substanțe care accelerează tranzitul intestinal permite înlocuirea unui purgativ cu altul, în orice situație patologică.

De menționat faptul că sub influența tratamentului cu fenolftaleină culoarea scaunului și a urinii se poate schimba. Uneori scaunul și urina se pot colora în roșu; alteori, acestea rămîn neschimbate. Cercetarea pH scaunului și urinii colorate în roșu evidențiază o reacție alcalină a acestora. De altfel, această proprietate a fenolftaleinei de a-și schimba culoarea în funcție de reacția mediului este cunoscută în chimie; pentru acest motiv, ea este folosită foarte mult ca indicator (în laboratorul clinic, pentru cercetarea acidității gastrice). În mod normal ea are culoare albă-gălbuie, iar în mediu alcalin se transformă în roșu.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea, în cea mai mare parte prin intestin, a fenolftaleinei administrată pe cale orală (circa 85% din cantitatea totală) explică tenta roşcată a scaunului, care are reacţie alcalină; de asemenea, din circa 15% care reprezintă cantitatea de substanţă absorbită intestinal, o parte se elimină prin urină, unde, în cazul reacţiei alcaline, îşi schimbă culoarea în roşu, imprimînd şi urinii această culoare.

Modificarea de culoare a urinii şi scaunului poate preta la erori, care pot avea urmări neplăcute; astfel pot fi considerate ca hematurie, rectoragie sau sîngerare hemoroidală, iar bolnavii sînt supuşi unor tratamente sau restricţii alimentare nejustificate.

De aceea, cînd se constată modificări de culoare ale scaunului şi urinii în timpul tratamentului cu fenolftaleină sau cu preparatele care conţin această substanţă, este recomandabil a se cerceta pH acestora. În cazul tendinţei spre alcalinitate, se pot considera ca fiind datorite fenolftaleinei şi sînt lipsite de importanţă.

ULEIUL DE RICIN

Extras din seminţele de *Ricinus communis*, uleiul de ricin este, din punct de vedere clinic, un triglicerid al acidului ricinoleic (acid gras nesaturat). Asemănarea structurală cu grăsimile folosite în alimentaţie conferă uleiului de ricin o serie de proprietăţi comune cu ale acestora. Astfel în stomac el se comportă ca orice grăsime, prelungind timpul de evacuare a conţinutului gastric. În intestin este hidrolizat, de către enzimele care scindează grăsimile, în glicerină şi acid ricinoleic; acesta din urmă reprezintă partea activă din structura sa, responsabilă de acţiunea purgativă. Acidul ricinoleic exercită o puternică acţiune iritantă locală; întrucît eliberarea sa are loc în intestin, acţiunea iritantă se va produce în special asupra mucoasei intestinului subţire. Substanţa stimulează peristaltismul intestinului subţire, care are ca urmare accelerarea tranzitului. Mucoasa colonului este puţin influenţată de acţiunea iritantă a acidului ricinoleic, deoarece aici ajung cantităţi mici din această substanţă, cea mai mare parte fiind absorbită în intestinul subţire, ca toţi ceilalţi acizi graşi.

Administrarea uleiului de ricin provoacă 1—2 scaune pe zi, abundente, de consistenţă moale, semilichide, la 2—6 ore de la ingerarea medicamentului.

Efectele secundare nedorite ale uleiului de ricin sînt legate de acţiunea iritantă a acidului ricinoleic asupra mucoasei intestinale. Substanţa poate produce *colici intestinale*; acestea sînt de mică importanţă şi au durata scurtă. Dacă se prelungesc şi devin supărătoare, se poate administra o medicaţie antiseptică, preferabil substanţe cu acţiune musculotropă (papaverină, de exemplu).

În cazul în care se administrează ulei de ricin la femeile gravide care se află aproape de termen, acţiunea iritantă a acidului ricinoleic poate produce stimularea activităţii contractile a musculaturii uterine; aceasta poate duce la declanşarea prematură a travaliului. De altfel

Scanned with OKEN Scanner

uleiul de ricin este unul dintre medicamentele folosite în scopul declanşării travaliului, cînd sarcina este la termen.

Gustul neplăcut al uleiului de ricin se datoreşte atît acidului ricinoleic eliberat în cavitatea bucală sub influenţa salivei, cît şi produşilor de oxidare a uleiului ca atare.

Pentru mascarea gustului, se poate folosi zeama de lămîie care nu afectează cu nimic acţiunea purgativă a uleiului de ricin. Zeama de lămîie, ca şi toate sucurile acide de altfel, evită eliberarea acidului ricinoleic în gură şi deci îndepărtează senzaţia gustativă neplăcută produsă de acesta. Se pot folosi, de asemenea, substanţe aromatizante, sucuri de fructe sau băuturi alcoolice.

Pentru a obţine un efect rapid, uleiul de ricin se va administra pe stomacul gol, evitîndu-se astfel, stagnarea lui timp de 2—3 ore în stomac.

Pentru eficacitatea sa bună şi pentru că este lipsit practic de efecte nedorite importante, uleiul de ricin constituie un bun purgativ atît la adulţi, cît şi la copii. Se va evita administrarea sa la femeile gravide în ultimele 2 luni de sarcină.

SULFUL

Justificarea folosirii sulfului ca substanţă purgativă este bazată pe transformarea sa în hidrogen sulfurat, care stimulează peristaltismul intestinal. Într-adevăr sulful administrat pe cale orală, în intestinul gros, suferă un proces de reducere sub acţiunea florei microbiene şi a unor proteine reducătoare, transformîndu-se în hidrogen sulfurat; acesta constituie unul dintre excitanţii fiziologici ai peristaltismului intestinului gros.

Administrarea dozelor mari de sulf sau folosirea unor forme fin divizate poate produce iritaţie a mucoasei intestinale în special a intestinului subţire; în aceste cazuri se pot produce enterite cu scaune frecvente, apoase sau sanguinolente. Uneori se pot resorbi cantităţi mari de sulf, care pot produce manifestări toxice grave.

Folosirea sulfului poate produce o serie de tulburări mai mult neplăcute pentru bolnav şi pentru cei din jurul său, decît grave. Astfel aceşti bolnavi au, în majoritatea cazurilor, un *foetor* neplăcut. Acesta se datoreşte faptului că în intestin sulful formează, pe lîngă hidrogen sulfurat, şi alţi compuşi; dintre aceştia o serie de sulfuri se pot absorbi prin mucoasa intestinală şi cele volatile se elimină pe cale respiratorie. Pe lîngă acţiunea lor de stimulare a secreţiilor bronşice, sulfurile dau mirosul lor caracteristic, în general neplăcut, aerului expirat. Alteori bolnavii care primesc tratament cu sulf au *eructaţii urît mirositoare.* Aceasta din cauză că hidrogenul sulfurat format în intestinul gros poate ascensiona pînă în intestinul subţire şi chiar pînă în stomac. Acumularea unor cantităţi mari din acest gaz în stomac, mai ales în cursul eforturilor fizice, poate forţa cardia, eliminîndu-se, astfel, prin eructaţii cu miros de hidrogen sulfurat.

Scanned with OKEN Scanner

Din cauza acţiunii purgative reduse, a inconvenientelor sale, cît şi din cauza existenţei unui mare număr de substanţe cu acţiune purgativă superioară, utilizarea terapeutică a sulfului pentru accelerarea tranzitului intestinal este redusă. Este mult folosit în dermatologie, pentru acţiunea sa cheratolitică, iar în parazitologie, pentru tratamentul unor helmintiaze.

CLORURA MERCUROASA
(Calomel)

Foarte mult utilizată înainte pentru acţiunea sa laxativă, clorura mercuroasă este astăzi din ce în ce mai puţin folosită în terapeutică. Îşi datoreşte acţiunea sa asupra tranzitului intestinal iritaţiei mucoasei intestinale şi capacităţii de a inhiba anumite sisteme de transport responsabile de absorbţia digestivă a unor ioni, dintre care sodiul este cel mai important. Ca urmare, după 8—10 ore de la administrare, produce evacuarea unui scaun moale, de culoare verde-cenuşie. Clorura mercuroasă este insolubilă în apă, fapt care explică posibilitatea folosirii terapeutice a mercurului, substanţă foarte toxică. După administrarea orală se elimină, aproape în întregime, prin scaun; o foarte mică parte este transformată în intestin — în condiţii de pH alcalin şi în prezenţa bilei — în ioni mercurici, cu solubilitate mai mare decît a ionilor mercuroşi. Astfel mici cantităţi de mercur se absorb intestinal, trecînd în circulaţia generală; în funcţie de concentraţia sanguină a mercurului, se pot produce tulburări toxice grave sau numai un moderat efect diuretic. Eliminarea renală a mercurului realizează concentraţii mari la acest nivel, care au acţiune inhibitorie asupra unor sisteme enzimatice, dintre care succindehidrogenaza este cea mai importantă. Sînt inhibate astfel, o serie de sisteme de transport al ionului sodiu la nivelul tubului renal, unde retroresorbţia tubulară a acestuia se face deficitar; ca urmare, se elimină prin urină cantităţi de sodiu mai mari decît normal, ceea ce antrenează eliminarea unei cantităţi echiosmotice de apă. De altfel se pare că prin acest mecanism clorura mercuroasă acţionează şi la nivelul mucoasei intestinale, unde scade absorbţia sodiului şi, respectiv, a apei. Astfel, efectul purgativ al clorurii mercuroase este rezultanta acţiunii iritative asupra mucoasei intestinale, care produce accelerarea tranzitului intestinal şi, în parte, a inhibării absorbţiei intestinale a apei, care duce la creşterea volumului conţinutului intestinal.

Dacă în condiţiile folosirii dozelor terapeutice (100—120 mg) şi ale unei integrităţi morfofuncţionale a tubului digestiv clorura mercuroasă este lipsită de efecte toxice, în cazurile în care există dificultăţi în tranzitul intestinal (spasme prelungite, stenoze, ocluzii) sau leziuni iritative ale mucoasei intestinale, ea poate produce *intoxicaţie gravă cu mercur.*

De aceea în cazurile în care după 8—10 ore de la administrarea clorurii mercuroase nu s-a produs purgaţia, se va administra un alt

Scanned with OKEN Scanner

purgativ (recomandabil un purgativ salin), pentru a evita posibilitatea resorbției intestinale a mercurului. Acest mod de administrare era, de altfel, foarte răspîndit înainte, cînd se folosea curent calomelul în scop purgativ sau coleretic (ultima acțiune fiind însă infirmată ulterior); pentru evitarea accidentelor toxice se administra, o dată cu preparatul mercurial, și un purgativ salin, care producea evacuarea conținutului intestinal. Staza prelungită în intestin, ca și iritația mucoasei intestinale sînt factori care cresc solubilitatea și resorbția ionului de mercur. De menționat că și iodurile, administrate concomitent cu preparatele de mercur, au același efect, datorită formării unor compuși iodomercurici care sînt solubili, deci mult mai toxici.

Existența unor leziuni renale poate, de asemenea, produce intoxicații grave cu mercur, chiar în cazul folosirii dozelor terapeutice de clorură mercuroasă; acțiunea iritantă a mercurului asupra rinichiului (unde se realizează concentrații mari ale acestui ion) poate duce la instalarea *insuficienței renale acute.*

Colorarea scaunului în verde-cenușiu, care se produce în urma tratamentului cu calomel, este interpretată ca fiind datorită cantităților mari de biliverdină pe care le conține scaunul. Ca urmare a accelerării tranzitului intestinal, este împiedicată transformarea normală a pigmenților biliari, și anume transformarea biliverdinei în bilirubină.

Această interpretare nu ni se pare convingătoare, deoarece transformarea biliverdinei în bilirubină se face la nivelul sistemului reticuloendotelial, și nu în tubul digestiv. Modificările de oxidare și reducere pe care le suferă pigmenții biliari în intestin privesc bilirubina directă, după ce aceasta a fost eliminată prin căile biliare în douden, și nicidecum biliverdina, care este un precursor prehepatic al bilirubinei directe.

Este posibil ca modificarea de culoare a scaunului să fie datorită formării în tubul digestiv a unor compuși ai mercurului care să imprime culoarea lor conținutului intestinal. Astfel, sulfura mercuroasă care se formează în intestinul gros în urma reacției chimice între mercur și hidrogenul sulfurat este una dintre substanțele care închid culoarea scaunului (ea are culoarea gri-cenușie); culoarea verzuie poate fi dată de alți compuși asemănători.

Datorită potențialului toxic mare al clorurii mercuroase, pe de o parte, și a existenței a numeroase substanțe cu acțiune purgativă, pe de altă parte, calomelul este din ce în ce mai puțin folosit în terapeutică.

LUBRIFIANTE

Toate uleiurile au acțiune lubrifiantă, favorizînd progresiunea bolului fecal. Dar pentru ca uleiurile comestibile (de măsline, de floarea soarelui, de dovleac etc.) să aibă acțiune lubrifiantă netă trebuie ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrate în doze mari, care să depășească capacitatea de hidroliză și absorbție a tubului digestiv. De aceea în terapeutică se folosesc, în acest scop, substanțe uleioase care să fie foarte puțin sau de loc absorbite intestinal; cele mai utilizate sînt uleiurile minerale (de parafină, de vaselină).

Uleiul de parafină. Este un amestec de hidrocarburi lichide obținute în procesul de distilare a petrolului (parafina lichidă). Administrat pe cale orală, traversează tubul digestiv, fără a fi digerat sau absorbit; el exercită rol lubrifiant asupra conținutului intestinal, mai ales în segmentele distale, unde consistența bolului intestinal începe să crească. Datorită faptului că nu are gust și miros, este, în general, ușor de administrat; totuși, unii bolnavi îl iau cu dificultate, din cauza aspectului său uleios.

Acțiunea purgativă se exercită după o perioadă de latență de circa 8—10 ore, timpul necesar trecerii sale prin tot tubul digestiv. În stomac este reținut timp de 2—4 ore, deoarece el se comportă, din punctul de vedere al evacuării gastrice, ca și grăsimile. În intestin, practic nu suferă nici o transformare, el eliminîndu-se nemodificat prin scaun. De aceea uleiul de parafină constituie purgativul de preferat în cazurile în care se urmărește înmuierea bolului fecal (după operația de hemoroizi, la bolnavii cu fisuri anale, la cei cu hernie, accidente vasculare cerebrale etc.).

El intră în compoziția preparatului românesc Purgofen.

Administrarea uleiului de parafină are o serie de inconveniente în utilizarea sa, mai ales de lungă durată. Pe lîngă gustul uneori greu de suportat de către bolnav, mai are dezavantajul că, după administrări repetate produce scăderea apetitului, pînă la anorexie. Deseori, mici cantități de ulei se pot scurge prin sfincterul anal și în afara actului defecației, pătînd astfel lenjeria. Dacă însă doza zilnică de 20—45 ml este fracționată în 3—4 prize, luate la interval de 4—5 ore sau dacă se folosesc emulsii stabile se poate evita acest inconvenient.

Cu toate că se consideră în mod unanim că uleiul de parafină nu se absoarbe de loc prin mucoasa intestinală, cercetări experimentale efectuate pe animal și studii minuțioase făcute pe om au arătat că mici cantități din această substanță sînt absorbite din tractul intestinal. Astfel, pe cupe histologice, uleiul de parafină a putut fi evidențiat, atît în mucoasa intestinală, cît și în ganglionii mezenterici, ficat și splină. Mai mult decît atît, s-au descris, la nivelul acestor organe, modificări histopatologice caracteristice pentru reacția de corp străin: aglomerare de celule de inflamație cronică și uneori celule gigante.

Absorbția intestinală este mult mai mare în cazul folosirii emulsiilor decît atunci cînd se folosește uleiul de parafină ca atare.

Nu se cunoaște care sînt tulburările pe care le produce prezența de lungă durată a acestui ulei mineral în țesuturi; s-a emis ipoteza unei acțiuni cancerigene.

În ceea ce privește acțiunea pe care o exercită uleiul de parafină asupra resorbției substanțelor liposolubile, datele clinice și cele expe-

Scanned with OKEN Scanner

rimentale nu sînt suficient de convingătoare. Ceea ce se ştie precis este faptul că absorbţia carotenului este atît de mult redusă, încît concentraţia sanguină a acestuia poate să scadă pînă la jumătate din valorile sale normale. Pentru celelalte vitamine liposolubile, nu s-au descris manifestări de carenţă sau reducerea concentraţiei lor în sînge, în timpul tratamentelor prelungite cu ulei de parafină.

S-au descris *pneumonii lipidice,* atît după administrarea externă (pe mucoasa nazală) a uleiului de parafină folosit ca solvent pentru diferite substanţe, cît şi după administrarea orală. Cercetările efectuate în această problemă au dovedit că pneumonia lipidică este mult mai frecventă după administrarea orală a uleiului de parafină. De aceea se impune mult discernămînt în administrarea în scop purgativ a acestei substanţe la persoanele în vîrstă, la cele cu tulburări de deglutiţie şi la bolnavii emaciaţi.

Pentru a valorifica acţiunea de lubrifiere pe care o exercită uleiul de parafină asupra conţinutului intestinal şi a se evita absorbţia sa intestinală, acesta se va recomanda intermitent, în cure scurte, de cîteva zile, alternînd cu pauza de 1—2 săptămîni, în doză de 20—40 g, repartizată în 3—4 prize zilnice. Substanţa se va administra înainte de masă, pentru a evita întîrzierea evacuării gastrice.

PURGATIVE ANTRACHINONICE

Purgativele antrachinonice sînt preparate vegetale extrase din diferite plante *(sena, rubarba, caseara sagrada* şi aloe, care au ca principiu activ emodina (de unde şi denumirea de purgative emodinice). Mecanismul de acţiune este legat de stimularea peristaltismului intestinului gros, pe care o produc emodinele sau substanţele care iau naştere din acestea, sub influenţa florei microbiene intestinale. Principiile active ale acestor preparate ajung în intestinul gros (direct sau prin excreţie la nivelul mucoasei colonului, după absorbţia prealabilă în intestinul subţire), unde stimulează peristaltismul prin mecanism iritativ asupra mucoasei sau asupra plexului Auerbach, care controlează activitatea tonică şi contractilă a intestinului. Asupra intestinului subţire, aceste purgative nu au nici o acţiune.

Datorită mecanismului de acţiune, purgativele emodinice produc purgaţie după 6—12 ore de la administrare, scaunul fiind de consistenţă moale. În cazul administrării i.v. (cale folosită rar în practica medicală), efectul se instalează în circa 60 de minute.

Efectele secundare nedorite ale acestor substanţe sînt în funcţie de intensitatea acţiunii iritante asupra mucoasei digestive şi asupra organelor pelvine.

Acţiunea iritativă digestivă se exercită atît asupra mucoasei gastrice, cît şi asupra celei intestinale ; ea este diferită ca intensitate de la un preparat la altul.

Scanned with OKEN Scanner

Greţurile şi vărsăturile se produc mai ales după administrarea preparatelor de frangula (cruşin); ele se datoresc compuşilor antranolici care se găsesc în scoarţa arbustului *Rhammus frangulae*. Cu cît scoarţa acestuia este mai uscată, cu atît acţiunea iritantă gastrică este mai scăzută. Pentru acest motiv, scoarţa arbustului se lasă la uscat şi conservat timp de 4—6 luni, ceea ce are ca urmare oxidarea antranolilor în antrachinone; acestea au acţiune iritantă mult mai redusă decît derivaţii neoxigenaţi.

Un alt dezavantaj al utilizării preparatelor de frangulă este gustul foarte amar al acestora, fapt pentru care extractele lichide trebuie aromatizate pentru a putea fi primite de bolnav.

Celelalte substanţe purgative din această clasă au foarte slabă acţiune iritantă asupra mucoasei gastrice.

Colicile intestinale şi durerile abdominale difuze sînt întîlnite cu frecvenţă crescută în timpul tratamentelor cu purgative antrachinonice, mai ales în administrările de lungă durată. Acestea sînt de intensitate diferită, în funcţie de preparatul folosit. *Cascara sagrada* este, practic, lipsită de acest efect secundar nedorit; rubarba produce jenă abdominală difuză şi rareori colici abdominale, de durată şi intensitate mică. Sena provoacă colici intestinale puternice, crampe abdominale şi chiar vărsături. Se pare că acţiunea iritantă a extractelor lichide şi a siropului de sena se datoreşte altor factori, şi anume răşinilor din frunze, deoarece glicozizii purificaţi au acţiune iritantă mult mai mică (în schimb, acţiunea purgativă este mult superioară extractelor totale din foliolele de sena). Aloesul are acţiunea iritantă cea mai puternică, producînd colici abdominale intense şi de durată mare. Preparatele brute au, din acest punct de vedere, acţiune asemănătoare cu cele purificate (aloina). De aceea, în vederea diminuării colicilor, aloesul se administrează, de regulă, în asociere cu preparate de beladona, folosite pentru acţiunea lor antispastică.

Congestia pelvină este frecvent întîlnită în timpul tratamentului cu purgative antrachinonice, ca fiind, în general, paralelă cu acţiunea iritantă digestivă. Dacă în cazul administrărilor de scurtă durată nu se produc manifestări clinice care să traducă existenţa vasodilataţiei pelvine, folosirea repetată a acestor purgative poate produce congestia venelor hemoroidale, metroragii şi chiar avorturi.

De aceea, emodinele sînt contraindicate la femeile gravide, şi la persoanele cu hemoroizi.

Principiile active ale purgativelor emodinice trec în lapte, putînd astfel, produce diaree la copiii alăptaţi de mame care primesc acest tratament în perioada alăptării. Pentru a evita acest accident terapeutic, este recomandabil a se contraindica purgativele de acest tip la femeile care alăptează.

S-au descris cazuri de *nefrite* apărute după utilizarea dozelor mari de aloe.

Uneori folosirea preparatelor de reum (pulbere, macerat, tinctură, extract) este urmată de cefalee, greţuri, erupţii cutanate diferite (ma-

Scanned with OKEN Scanner

culare, papuloase sau chiar hemoragice). Acestea sînt interpretate ca manifestări de idiosincrazie, care impun renunţarea la aceste preparate şi înlocuirea lor cu altele.

După tratamente îndelungate cu emodine, în special după cascara, se produce *pigmentarea melanică a mucoasei rectale.* Acest aspect poate preta la confuzii pe medicul neavizat care efectuează rectoscopia.

După utilizarea preparatelor de rubarba şi sena se poate produce *modificarea de culoare a urinii.* Astfel urinile alcaline capătă culoarea violet-roşcată, iar cele acide, galbenă-brună. Aceasta se datoreşte faptului că principiile active se elimină prin rinichi sub formă de acid crizofanic, substanţă care îşi schimbă culoarea în funcţie de pH mediului.

Scanned with OKEN Scanner

ACCIDENTE ALE MEDICAȚIEI ÎN PATOLOGIA SÎNGELUI

SUBSTANȚE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA PROCESULUI DE COAGULARE

Elementele necesare procesului de coagulare se găsesc în sînge sub formă de profactori, activarea unora dintre ei declanșînd fenomenul care, în mare, se desfășoară în 3 etape :

— formarea tromboplastinei ;
— formarea trombinei ;
— formarea fibrinei.

Pentru simplificare, factorii care intervin în procesul de coagulare sînt numerotați după cum urmează :

I. fibrinogenul ;
II. protrombina ;
III. extractul tisular ;
IV. calciul ;
V. proaccelerina-accelerină ;
VII. proconvertina-convertină ;
VIII. factorul antihemofilic A ;
IX. factorul antihemofilic B ;
X. factorul Stuart-Prower ;
XI. factorul antihemofilic C ;
XII. factorul Hageman ;
XIII. factorul stabilizator al fibrinei (F.S.F.).

Formarea tromboplastinei. Tromboplastina activă, factorul capabil să transforme direct protrombina în trombină în prezența ionilor de calciu, rezultă din interacțiunea profactorilor a 2 sisteme :

— *sistemul intrinsec,* ai cărui constituenți sînt prezenți toți în sînge și dau naștere, prin activare, la tromboplastina intrinsecă, sanguină sau endogenă. La formarea ei iau parte factori trmobocitari (factorul trombocitar 3), factori plasmatici (XII, XI, IX, V, X) și calciul (factorul IV) ;

— *sistemul extrinsec,* denumit astfel pentru că unul dintre factorii săi (factorul III) nu este conținut în sînge. În formarea tromboplastinei exogene intervin factorul tisular (III) și factorii plasmatici (VII, IX, X, V).

Scanned with OKEN Scanner

Desfăşurarea reacţiei de formare a tromboplastinei endogene are loc astfel :

Trombocite — Factor Hageman (XII)

| activitate în contact cu peretele |

↓ activează

Factorul antihemofilic (XI)

↓ activează

Factorul antihemofilic B (IX)

↓ + Ca++ (IV)

Complex

↓ + factor antihemofilic A (VIII)

Complex intermediar nr. 1

↓ + factor trombocitar

Complex intermediar nr. 2 (cu activitate asemănătoare tromboplastinei tisulare)

↓ activat de proaccelerină (V) şi de factorul Stuart-Prower (X)

Tromboplastina endogenă completă.

Procesul enzimatic de formare a tromboplastinei endogene comportă, în desfăşurarea lui, viteze diferite de reacţie. Astfel, după o perioadă de latenţă pînă la un 1 minut urmează o fază de accelerare progresivă a vitezei de formare, care durează 1—3 minute, după care viteza este uniformă timp de 5—7 minute şi apoi scade progresiv.

Formarea trombinei se face în urma transformării protrombinei în trombină sub influenţa tromboplastinei complete active şi a factorilor acceleratori.

Formarea fibrinei se face prin trecerea fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă în plasmă.

COAGULANTE

Această medicaţie este reprezentată, în mare, de substanţele coagulante. După felul cum acţionează asupra celor 3 timpi ai coagulării (tromboplastinic, trombinic şi fibrinic), substanţele coagulante se împart în 3 grupe :

COAGULANTE CARE ACŢIONEAZĂ PRIN CREŞTEREA TROMBOPLASTINEI

Extractele tisulare (extracte din măduva spinării : Clauden, Manetol sau extracte de ţesut pulmonar) şi *extractele trombocitare* (Coagulen) reacţionează prin aportul de tromboplastină tisulară sau trombocitară ; la fel ţesutul muscular aplicat local (mai ales muşchiul de pasăre asigură un aport de tromboplastină şi protrombină).

Scanned with OKEN Scanner

Eficacitatea acestor preparate este redusă, indicaţiile lor fiind foarte restrînse, şi anume cînd ceilalţi factori ai coagulării se află în cantitate normală.

Efectele secundare ale acestor extracte sînt practic inexistente; iritaţia locală, produsă de administrarea de cantităţi mici şi la intervale scurte, de 4—6 ore, poate fi evitată prin schimbarea locului de injecţie; în acest sens se pot folosi şi masele musculare ale coapsei şi muşchiul deltoid.

Globulina antihemofilică, obţinută prin uscarea plasmei, readuce la normal timpul de coagulare la hemofilici. Are durată de acţiune de maximum 24 de ore, intensitatea maximă a acţiunii fiind de 6—8 ore de la administrare.

Dozele de 200—600 mg, folosite zilnic, timp de cîteva zile, i.v., nu produc practic nici un accident terapeutic.

La hemofilicii cărora li se administrează perfuzii repetate, se dezvoltă în sînge substanţe antagoniste faţă de globulina antihemofilică, ceea ce are ca urmare scăderea eficacităţii sale.

Preparatele concentrate de globulină antihemofilică se obţin din plasma umană sau de bovine şi de porc. Acestea pot produce accidente de sensibilizare, iar cele din plasma umană pot constitui factor de transmitere a virusului hepatitic.

Pectina (Sangostop, Hemofobin, Coagucit) este un polizaharid conţinut în numeroase fructe coapte şi legume. Acţionează hemostatic, probabil prin efectul său acidifiant, crescînd, astfel, capacitatea de aglutinare a trombocitelor şi respectiv cantitatea de tromboplastină.

Administrarea pe cale orală nu produce efecte secundare nedorite; administrarea parenterală (i.m. şi s.c.) poate produce dureri locale de durată scurtă, legate de acţiunea iritantă locală a substanţei, cît şi prin cantitatea mare de soluţie (10—20 ml).

Preparatele care conţin hemocoagulază (Venostat, Reptilază) conţin o fracţiune coagulantă purificată, izolată din veninul unor şerpi *(Lachesis atrox* şi *Bothrops Jararaca).* Principiul activ al acestor preparate are acţiune coagulantă mixtă: tromboplastinică şi trombinică; în plus, ele scad permeabilitatea capilară, împiedicînd pierderea de plasmă.

Pentru acţiunea pe care o exercită hemocoagulaza, preparatele comerciale care au acest principiu activ sînt mult folosite în terapeutică. Astfel, în medicina internă ele sînt folosite în tratamentul hemoragiilor digestive şi al hemoptiziilor, în chirurgie, atît profilactic, cît şi curativ în intervenţiile chirurgicale asupra aparatului digestiv, urinar, respirator în ginecologie, O.R.L., oftalmologie şi în stomatologie, pentru oprirea diferitelor hemoragii.

Administrarea parenterală (s.c., i.v.) nu produce iritaţii locale sau manifestări generale; dozele zilnice de 1—2 fiole a 1 ml care conţin o unitate Klobusitzki de hemocoagulază sînt bine tolerate, putînd fi repetate şi în zilele următoare.

Întrucît activitatea principiului activ scade sub influenţa luminii şi în timp, este recomandabilă păstrarea fiolelor în locuri întunecoase;

Scanned with OKEN Scanner

se consideră că după 12 luni activitatea coagulantă nu mai este eficace, fapt pentru care durata valabilității acestor preparate este de un an. În acest sens este recomandabil a se respecta data de expirare a valabilității preparatelor.

Gelatina este o scleroproteidă obținută prin hidroliza parțială a colagenului din oase; acționează probabil prin mecanism complex: foarte probabil prin acidifiere, prin aport de calciu și local prin efect mecanic. Se administrează în soluție 5%, subcutanat sau local, sub formă de bureți de gelatină în care se depun trombocitele, eliberînd tromboplastina trombocitară. Bureții de gelatină (Gelaspon, Gelfoam, Surgicel) au mare capacitate de absorbție (de 30—40 ori mai mare decît volumul lor), au reacție neutră (ceea ce permite aplicarea locală a oricărui medicament în chirurgie și stomatologie); ei formează, prin adsorbția lor pe suprafața plăgilor, un cheag natural. Pentru grăbirea formării cheagului la suprafața care sîngerează, bureții sau benzile de gelatină se pot îmbiba în soluție de trombină în concentrație de 100 m/ml.

Pentru faptul că nu este antigenică, gelatina este mult folosită în chirurgie și stomatologie pentru oprirea hemoragiilor după intervențiile chirurgicale și plăgi întinse; nu are efecte secundare nedorite. Dat fiind modul de administrare extern, direct pe plăgi deschise, respectarea sterilității preparatului și a condițiilor de asepsie și antisepsie este absolut obligatorie.

Clorura de calciu are acțiune antihemoragică îndoielnică. Favorizarea coagulării nu se datorește aportului de calciu (element care există totdeauna în sînge în cantități suficiente pentru procesul de coagulare), ci, probabil efectului clorurii de a favoriza aglutinarea trombocitelor.

Dacă acțiunea principală — antihemoragică — a clorurii de calciu este discutabilă, efectele secundare nedorite sînt însă importante și limitează mult utilizarea sa. *Acțiunea iritantă gastrică* este puternică și se manifestă prin: senzație de arsuri epigastrice, dureri epigastrice, grețuri și vărsături. Prevenirea sau reducerea manifestărilor iritative digestive se poate face prin repartizarea dozei zilnice (5—15 ml, care corespund la 100—300 de picături) în mai multe prize, la interval de 3—4 ore, luată după masă, împreună cu 100 ml lapte sau în apă îndulcită.

La bolnavii care urmează tratament cu glicozizi tonicardiaci, clorura de calciu, prin calciul pe care îl conține (0,18 g/ml), produce creșterea excitabilității cardiace și poate să declanșeze sau să favorizeze apariția unor grave tulburări de ritm cardiac (a se vedea „Tonicardiace").

COAGULANTE CARE ACȚIONEAZĂ PRIN CREȘTEREA CANTITĂȚII DE TROMBINĂ

Vitamina K este reprezentată de o serie de compuși, derivați de naftochinonă.

Ea poate fi de origine exogenă:

— vegetală (frunze verzi, tomate, stigmate de porumb), K_1;

Scanned with OKEN Scanner

— animală (carne, peşte alterat, cazeină alterată), K_2 ;
— sintetică (K_3 K_5 şi K_6).

De origine endogenă este vitamina K sintetizată de bacteriile saprofite intestinale, în cantităţi de ordinul a mg/zi, care acoperă nevoile organismului.

Funcţia fiziologică principală a vitaminei K este de a participa la sinteza hepatică a protrombinei, proconvertinei şi factorului Stuart-Prower, servind ca grup prostetic enzimelor care catalizează aceste sinteze ; de importanţă secundară este acţiunea de creştere a rezistenţei capilare. Carenţa de vitamina K se instalează foarte repede, deoarece depozitele de vitamina K din organism sînt sărace. Ea poate apărea în cazul aportului insuficient (exogen, endogen sau mixt), în tulburări de resorbţie (tranzit accelerat, lipsa bilei — fiind o vitamină liposolubilă) şi tulburări de utilizare (alterări hepatice, efecte de inhibare competitivă prin derivaţi cumarinici, prin salicilaţi).

Este indicată în toate stările de hipovitaminoză K.

Lipsa ameliorării concentraţiei protrombinei după administrare de vitamină K reprezintă un test de leziune hepatică.

Preparatele naturale de vitamina K sînt mai active, dozele fiind de circa 10 ori mai mici decît pentru cele sintetice. Preparatele hidrosolubile au avantajul administrării mixte : orală (fără adăugare de preparate de bilă) şi parenterală.

Efectele secundare nedorite produse de vitamina K sînt reduse. De menţionat faptul că preparatele naturale de vitamină K (vegetale şi animale) sînt cu mult mai puţin toxice decît preparatele sintetice ; vitamina K_1 nu produce nici un efect secundar nedorit, chiar cînd se administrează în doze mari şi timp îndelungat. Preparatele sintetice pot produce *accidente hematologice* chiar în cazul utilizării terapeutice, atît la om, cît mai ales la nou-născuţi. Iniţial constatate şi interpretate izolat, manifestările hematologice care apar în timpul tratamentului cu vitamina K sintetică sînt considerate astăzi ca expresie clinico-biologică a unor deficienţe enzimatice eritrocitare. Coloraţia subicterică sau chiar icterică pe care o prezintă aceşti bolnavi, însoţită de creşterea concentraţiei sanguine a bilirubinei şi de modificări hematologice de tip anemie acută hemolitică nesferocitară, apărute la scurt timp (cîteva zile) de la administrarea vitaminei K, sînt factori care pledează în favoarea unui mecanism enzimatic, şi anume : deficitul de glucoză-6-fosfatdehidrogenază. În aceste cazuri, datele anamnestice pot atrage atenţia atît asupra agentului cauzal, cît şi a caracterului familial al acestui tip de accident terapeutic (existenţa la ascendenţi sau printre rudele bolnavului).

Datele clinice sugerează o hemoliză acută de tipul anemiei acute febrile Lederer-Brill, iar cele hematologice evidenţiază deficitul eritrocitar de glucoză-6-fosfatdehidrogenază.

Uneori manifestările clinice lipsesc, modificările hematologice fiind cele care atrag atenţia asupra acestui efect secundar nedorit.

De cele mai multe ori, acest accident terapeutic se manifestă mai mult hematologic decît clinic. Anemia poate lipsi sau poate fi foarte

Scanned with OKEN Scanner

discretă. Modificările hematologice, latente pînă atunci, apar ca urmare a intervenției tratamentului cu preparate sintetice de vitamina K, care, în mecanismul apariției acestor modificări, are rol de factor extraeritrocitar exogen.

Criza hemolitică — cînd apare — survine după 2—3 zile de la începerea tratamentului și este de intensitate variabilă, putînd evolua, în unele cazuri, pînă la crize de hemoglobinurie, criza fiind maximă în ziua a 7-a sau a 8-a. În timpul crizei este caracteristică apariția de corpusculi Heinz.

Nou-născuții și mai ales prematurii sînt deosebit de sensibili la vitaminele K de origine sintetică. La aceștia dozele mai mari de 1 mg Menadionă sau 3 mg din sarea natriudifosfatică a acesteia pot declanșa crize hemolitice acute grave. Explicația gravității acestui accident terapeutic constă atît în lipsa glucozo-6-fosfatdehidrogenazei eritrocitare, cît și în insuficienta capacitate de glucuronoconjugare a celulei hepatice a acestor categorii de bolnavi. Acumularea bilirubinei neconjugate poate duce la instalarea icterului nuclear.

Acest accident este de gravitate mult mai mare dacă agresiunea medicamentoasă a intervenit în timpul vieții intrauterine, pe cale transplacentară, prin administrare de vitamină K sintetică.

O dată declanșată criza hemolitică, indiferent de intensitatea manifestărilor clinice și a modificărilor hematologice, se impune suprimarea tratamentului cu vitamina K; în funcție de tabloul clinic și biologic (valorile hemoglobinei și ale hematocritului), se va institui transfuzie de sînge sau chiar exsanguinotransfuzia, indiferent de vîrsta copilului.

Trombina se utilizează local pentru a controla hemoragiile capilare, sub formă de pulbere sau soluție pentru administrarea parenterală (subcutanată) sau extern (local).

Acțiunea coagulantă a trombinei este complexă, ea intervenind în toate etapele procesului de coagulare, de unde și denumirea de factor central al procesului de coagulare :

— catalizează transformarea fibrinogenului în fibrină ;

— favorizează acțiunea factorilor acceleratori ai transformării protrombinei în trombină ;

— favorizează aglutinarea trombocitelor, care are ca urmare eliberarea unor cantități mari de tromboplastină trombocitară ;

— favorizează activarea tromboplastinelor plasmatice.

Preparatele de trombină folosite în terapeutică se obțin prin tratarea protrombinei umane sau bovine cu tromboplastină, în prezența calciului. Trombina se prezintă sub formă de pulbere uscată, care se dizolvă în soluție clorurosodică izotonică. Inactivarea rapidă în soluție impune prepararea extemporanee a soluțiilor de trombină, indiferent de calea de administrare.

Indicațiile sînt legate de acțiunea hemostatică generală în stările de hipocoagulabilitate din cursul diferitelor sindroame hemoragice. Se utilizează în aplicare locală în tratamentul epistaxisului, al diferitelor hemoragii postoperatorii (după amigdalectomie, prostatectomie etc.), al

Scanned with OKEN Scanner

plăgilor sîngerînde. În tratamentul hemoragiilor digestive, trombina este inactivă, deoarece, avînd structură proteică, este distrusă de sucul gastric. Pentru valorificarea acțiunii sale coagulante, în hemoragiile digestive se va neutraliza în prealabil aciditatea gastrică (cu antiacide locale sau cu acțiune generală în doze mari).

Pentru administrarea subcutanată se folosește trombina umană injectabilă în doze zilnice de 10—30 u. Melamby/kilocorp (1 u. Melamby reprezintă cantitatea de trombină care coagulează 1 ml plasmă normală oxalatată în 30 de secunde, la temperatura de 37°). Prepararea soluției se face extemporaneu, respectîndu-se condițiile de asepsie ca pentru orice preparat injectabil.

Datorită mecanismului său de acțiune, trombina nu este eficace în tratamentul sindroamelor fibrinolitice sau în sindroamele hemoragice produse prin supradozare de substanțe anticoagulante (heparină sau derivați cumarinici).

În cazul administrării subcutane, se impune multă atenție, în vederea evitării injectării i.m. de trombină, deoarece poate produce, prin resorbție rapidă, tromboză intravasculară cu exitus în cîteva minute.

COAGULANTE CARE ACȚIONEAZĂ PRIN CREȘTEREA CANTITĂȚII DE FIBRINĂ

Fibrina este utilizată local sub formă de burete (aplicat pe suprafețe sîngerînde, după introducerea acestuia într-o soluție de trombină), de filme de fibrină (folosite în neurochirurgie ca substituent al durei mater și pentru împiedicarea formării aderențelor meningocerebrale) și de tuburi de fibrină, pentru anastomoze venoase.

Fibrinogenul se folosește în administrare i.v. în sindroamele de fibrinoliză acută. Indicațiile sale terapeutice sînt numai ca medicație substitutivă.

În sindromul de coagulare diseminată intravasculară (coagulopatia de consum) fibrinogenul este indicat în situațiile în care pierderile de sînge sînt foarte mari și cînd factorii promotori ai coagulării au dispărut din circulație. Administrarea sa în cazurile în care în circulație mai există factori precoagulanți este riscantă, deoarece poate favoriza dezvoltarea coagulării diseminate intravasculare.

Administrarea unor doze zilnice de 1—8 g în perfuzie i.v., solvit în apă bidistilată, cu un debit de 25—30 de picături/min., sub controlul concentrației plasmatice a fibrinogenului și al activității fibrinolitice, poate avea, în multe cazuri, acțiune salutară.

Depășirea dozelor necesare pentru restabilirea echilibrului între factorii care concură la menținerea homeostaziei procesului de coagulare, poate duce la formarea unor cantități mari de fibrină, cu producerea coagulării intravasculare și exitus.

În utilizarea terapeutică a fibrinogenului există riscul transmiterii virusului hepatitei epidemice. Cu toate măsurile de precauție luate atît la prepararea și conservarea fibrinogenului, cît și la administrarea sa, acest risc este evaluat la 5—15% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

PRINCIPII GENERALE DE UTILIZARE TRAPEUTICĂ A COAGULANTELOR

Cercetările experimentale, ca şi observaţiile clinice arată că medicaţia coagulantă folosită obişnuit este foarte puţin activă.

În afară de vitamina K — administrată în cazurile în care există un deficit de coagulare prin carenţă —, de globulina antihemofilică la hemofilici sau de preparatele cu acţiune locală (trombina, fibrina), toate celelalte medicaţii au efect îndoielnic.

Astfel, nu trebuie să aşteptăm rezultate exagerate de la preparatele de calciu ; ionul de calciu în exces nu modifică coagulabilitatea. Pe de altă parte, nu se poate ajunge la o scădere atît de marcată a calcemiei, încît să nu producă, din această cauză o hipocoagulabilitate. Calciterapia este justificată de acţiunea acidifiantă a clorurii de calciu — care poate, în oarecare măsură, să favorizeze procesul de coagulare — şi de efectul de scădere a permeabilităţii capilare produs de calciu, care poate preveni sau combate, astfel, tendinţa la hemoragie.

Vitamina K, administrată în alte hemoragii decît cele prin carenţă de vitamina K, nu duce la oprirea hemoragiei. Excesul de vitamina K nu are, practic, nici o acţiune asupra timpului de coagulare.

Pectinele (Sangostop, Hemofobin, Coagucit) au o foarte slabă acţiune coagulantă şi îşi găsesc justificarea numai în cazul unei cantităţi reduse de tromboplastină trombocitară (trombocitopenii, trombopatii). În acest caz se ridică două aspecte : a) pectinele acţionează asupra timpului tromboplastinic al coagulării şi b) coagularea se poate efectua pe seama coagulării extrinsece.

Extractele tisulare (Clauden, Manetol, Hemosistan) şi cele *trombocitare* sînt importante prin faptul că reprezintă un aport de tromboplastină tisulară sau trombocitară, care, însă, numai în foarte puţine circumstanţe constituie cauza hemoragiei.

ANTICOAGULANTE

Pentru ca o substanţă să fie un bun anticoagulant, trebuie să îndeplinească o serie de condiţii :

— să poată fi administrată oral ;

— acţiunea să se instaleze rapid şi să înceteze imediat după întreruperea tratamentului ;

— să nu se acumuleze în organism, deci să fie aptă pentru tratamentul ambulatoriu ;

— să aibă un antagonist pentru tratamentul manifestărilor de supradozare ;

— să fie lipsită de efecte toxice ;

— să nu necesite control zilnic de laborator, ci eficacitatea să poată fi apreciată prin metode simple, la patul bolnavului.

Nu există încă un anticoagulant ideal, care să îndeplinească toate aceste condiţii.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele anticoagulante cu acţiune asupra tromboplastinei şi asupra calciului sînt eficace în general *in vitro*, iar cele cu acţiune asupra protrombinei şi trombinei se utilizează mai ales *in vivo*.

Anticoagulante care acţionează asupra tromboplastinei. *In vitro* sîngele poate fi menţinut necoagulat prin evitarea contactului cu suprafeţele rugoase (care activează tromboplastinogenul şi lizează trombocitele). Utilizarea eprubetelor sau a acelor de puncţie parafinate sau siliconate împiedică coagularea sîngelui *in vitro*.

Anticoagulante care acţionează prin fixarea calciului. Oprirea coagulării sîngelui se face precipitînd calciul cu oxalaţi (de sodiu, de potasiu sau de amoniu) sau cu fluoruri (de sodiu etc.). Citratul de sodiu în concentraţie de 2—4% reacţionează cu calciul din sînge, trecînd în citratul de calciu, insolubil şi neionizabil. El se foloseşte *in vivo* pentru prepararea sîngelui conservat.

Injectarea accidentală i.v. a unei cantităţi de 20 ml din soluţia de citrat de sodiu 3,8% (concentraţie folosită la determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor) nu a produs nici un accident hemoragic. Indiferent de gravitatea hemoragiei, aceasta ar fi fost prompt influenţată de administrarea unui preparat injectabil de calciu (gluconic, lactic), administrat pe cale i.v.

Anticoagulante care acţionează prin scăderea cantităţii de protrombină şi trombină. Anticoagulantele din această clasă se divid în două grupe :

— *heparina*, caracterizată prin instalarea rapidă a acţiunii, de durată scurtă (de ordinul orelor), administrare parenterală, activitate atît *in vivo*, cît şi *in vitro*, antagonizată de protamină şi de albastru de toluidină. Mecanismul de acţiune este antitrombinic ;

— *derivaţii cumarinici*, caracterizaţi prin perioadă de latenţă de 16—72 de ore în instalarea acţiunii, durată lungă de acţiune (de ordinul zilelor, în general 2—4—6 zile), administrare orală (un singur preparat — Warfarinul — putîndu-se administra şi parenteral) ; activitatea prezentă numai *in vivo* este antagonizată de vitamina K.

Mecanismul de acţiune este complex : deprimarea factorilor acceleratori ai coagulării, în primul rînd a factorului VII şi în al doilea rînd, în ordine : factorii II, X şi IX (în măsură diferită, în funcţie de substanţă). Derivaţii cumarinici deprimă atît coagularea intrinsecă (factorul IX), cît şi coagularea extrinsecă (factorul VII), afectarea protrombinei şi a factorului Stuart-Prower fiind comună ambelor sisteme ale coagulării.

HEPARINA

Din punct de vedere chimic, heparina este un acid mucoitinpolisulfuric, fiind cel mai puternic acid organic care se găseşte în ţesuturi. Heparina este bogat răspîndită în toate ţesuturile, dar în special în ficat şi plămîni, de unde se şi extrage. Ea este conţinută în granulele mastocitelor, sub forma unor complexe heparină-lipoproteină, de unde se

Scanned with OKEN Scanner

eliberează în timpul diferitelor agresiuni (şoc peptonic, anafilactic), scăzînd coagulabilitatea sîngelui.

Fiziologic, heparina intervine în menţinerea naturală a incoagulabilităţii sîngelui, ca şi a stării fizico-chimice a lipoproteinelor sanguine (acţiune lipidodispersantă sau clarifiantă a serului hiperlipemic).

Heparina previne formarea trombuşilor şi dizolvă pe cei recent formaţi ; de asemenea, are acţiune fibrinolitică.

Acţiunea lipidodispersantă a heparinei se caracterizează prin transformarea agregatelor mari lipoproteice din plasmă în fragmente mici. Ea are acţiune chilolitică (clarifică opalescenţa plasmei provocată de lipemia alimentară).

Efectele secundare nedorite se constată rar după administrarea heparinei, deoarece ea este foarte puţin toxică. Accidentele terapeutice sînt fie produse de supradozare, fie prin reacţii alergice.

Manifestări hemoragice. Riscul principal al administrării heparinei constă în apariţia hemoragiilor produse prin supradozare. Această complicaţie apare cu frecvenţă mai mare la persoanele la care s-a folosit heparina în mod profilactic, postoperator, mai ales în cazul intervenţiilor asupra vaselor. Se pot produce hematoame localizate la nivelul plăgii operatorii, care, prin ele însile, nu sînt grave ; gravitatea lor este crescută de posibilitatea infectării lor.

Uneori bolnavii pot sîngera şi în alte locuri decît plaga chirurgicală ; au fost semnalate cazuri de hematurii şi de hemoragii cerebrale. în situaţiile în care heparina se foloseşte în scop anticoagulant (afecţiunile care evoluează cu tromboembolii), accidentele hemoragice sînt mult mai rare.

Cu toate acestea, pericolul hemoragiilor produse prin supradozarea heparinei este relativ mic, acestea fiind uşor controlabile, datorită duratei scurte a acţiunii anticoagulante.

Acţiunea heparinei apare la 20—30 de minute de la administrare şi durează 4—6 ore, în cazul administrării i.v. sau s.c. După administrarea preparatelor de depozit, care conţin heparină + gelatină + dextroză, cu sau fără adaos de substanţe vasoconstrictoare, acţiunea apare la 2—4 ore şi durează 24—36 de ore ; resorbţia şi acţiunea sînt neuniforme.

Acţiunea anticoagulantă a heparinei se datoreşte, foarte probabil, reacţiei puternic acide, care afectează factorii coagulării. Dovada acestui mecanism de acţiune o constituie împiedicarea acţiunii anticoagulante a heparinei, ca urmare a neutralizării sarcinii electrice de către protamină — proteină puternic alcalină — sau de către albastrul de toluidină.

Acţiunea anticoagulantă, prezintă atît *in vivo*, cît şi *in vitro*, este antitrombinică ; ea blochează cele patru acţiuni ale trombinei, şi anume:

— acţiunea trombinei asupra fibrinogenului ;
— dezintegrarea trombocitelor ;
— efectul de transformare a tromboplastinogenilor plasmatici în tromboplastine active (factorii VIII, IX, XI) ;
— activarea accelerinei din factorul inactiv.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru evitarea accidentelor hemoragice, se impune respectarea modului de administrare a heparinei şi urmărirea efectului hipocoagulant la intervale scurte.

Administrarea parenterală este singura cale eficace în tratamentele cu heparină. Pe cale orală este inactivată, iar sublingual este, practic, lipsită de eficacitate. Cel mai frecvent, şi mai corect, heparina se administrează i.v.; calea subcutanată prelungeşte durata acţiunii anticoagulante, însă îngreuiază resorbţia şi o face neuniformă. Administrarea intramusculară este contraindicată, deoarece poate produce hematoame importante la locul de injectare. Utilizarea acelor subţiri sau foarte subţiri, recomandată de unii autori, nu poate evita, în toate cazurile apariţia hematoamelor.

Dat fiind faptul că heparina este o antitrombină, determinarea timpului de protrombină în cursul tratamentului cu heparină nu este un bun criteriu de apreciere a eficacităţii sale pentru urmărirea hipocoagulabilităţii sanguine produsă de această substanţă. În acest sens, este cu mult mai utilă, pentru conducerea tratamentului anticoagulant cu heparină, cercetarea timpului de coagulare, care are, în plus, şi avantajul simplităţii sale (ca tehnică).

O dată apărute, hemoragiile acestea se vor trata, după caz, cu :

— transfuzii de sînge, care, prin aportul de factori ai coagulării, neutralizează acţiunea anticoagulantă a heparinei ;

— administrare de substanţe antiheparinice. Acestea presupun, însă, în toate cazurile, testarea tuturor substanţelor folosite în acest scop, pentru a se preciza cît de mult este prelungit timpul de coagulare şi, în al doilea rînd, pentru a se aprecia dacă substanţa respectivă permite sîngelui să se coaguleze.

Acţiunea anticoagulantă a heparinei este antagonizată de :

— *sulfatul de protamină.* Acţiunea sa se instalează rapid şi durează 1—2 ore. Administrarea se face i.v., injectat lent sau, preferabil, în perfuzie, cînd soluţia originală cu concentraţie de 1% se dizolvă în soluţie clorurosodică izotonică. Dozele necesare sînt în funcţie de cantităţile de heparină administrate în prealabil, în general fiind echivalente, miligram la miligram ; se va avea în vedere să nu se depăşească doza de 50 mg pentru o administrare de 350 mg în 24 de ore. Doza zilnică va fi repartizată în 4—6 prize, la intervale egale ;

— *albastrul de toluidină,* care are acţiune mai lentă, dar de durată mai lungă — cîteva ore — decît sulfatul de protamină. Se administrează i.v., în doze zilnice de 4—6 mg/kilocorp ;

— *Hexadimetrin* (Polibren), care este mai puţin activ decît sulfatul de protamină, se administrează i.v., în doze de 1,5 mg pentru 1 mg heparină.

Manifestări alergice au fost semnalate rar în timpul tratamentului cu heparină ; există posibilitatea ca acestea să fie mai frecvente, dar nefiind puse în legătură cu această medicaţie ele pot scăpa statisticilor efectuate pe această temă. Pot apărea :

Scanned with OKEN Scanner

Febră medicamentoasă, după primele administrări, însoțită sau nu de frisoane, și care durează încă 12—24 de zile după întreruperea tratamentului.

Erupții cutanate diverse : eritematoase, papuloase, urticariene, generalizate ; ele pot apărea inițial în jurul locului de administrare și ulterior se generalizează sau apar exploziv pe toată suprafața tegumentelor. În acest ultim caz, este ușor de corelat apariția modificărilor tegumentare cu tratamentul cu heparină ; în celelalte cazuri, această legătură poate trece neobservată.

Rinită vasomotorie, care se poate produce ca singura manifestare a procesului de sensibilizare sau poate însoți erupțiile cutanate și ascensiunea termică. Dispare la scurt timp după întreruperea administrării substanței.

Accese de dispnee paroxistică predominant expiratorie, care reprezintă manifestarea clinică a bronșiolospasmului, pot apărea, uneori, în timpul tratamentului cu heparină. Sînt însă de mică importanță și numai rareori necesită un tratament bronșiolodilatator.

S-au mai înscris lăcrimare și stare de anxietate, care, de cele mai multe ori, însoțesc celelalte manifestări de hipersensibilizare.

În privința mecanismului de producere a manifestărilor alergice apărute în timpul heparinoterapiei, cîteva aspecte sînt interesante sub aspect teoretic. Astfel, structura chimică mucopolizaharidică nu este una dintre cele care au capacitate antigenică. Pe de altă parte, heparina are acțiune antihistaminică, cu mecanism complex : blocarea eliberatorilor de histamină și inactivarea histaminei circulante prin înglobarea sa într-o structură complexă (mucopolizaharide + histamină).

Ca urmare a acțiunii antihistaminice, s-au atribuit heparinei calități de substanță antiexsudativă, antiinflamatorie, fapt pentru care a și fost indicată și aplicată în unele procese reumatice localizate : inflamații posttraumatice, periartrite, tendinite, peritendinite, boală Dupuytren.

În vederea prevenirii accidentelor alergice, este recomandabil a ne informa asupra eventualelor manifestări alergice pe care le-a prezentat bolnavul la administrările anterioare de heparină ; de asemenea, sînt de reținut și reacțiile alergice produse la alte medicamente sau chiar în afara acestora. Practicarea intradermoreacției înaintea începerii administrării heparinei, recomandată de unii autori, întrucît este foarte simplă, merită să rețină atenția și să fie practicată mai ales la bolnavii care au antecedente alergice.

O dată declanșate, manifestările alergice răspund în general prompt la medicația antihistaminică, antipiretică, bronșiolodilatatoare, săruri de calciu, substanțe vasoconstrictoare, hiposulfit de sodiu.

Accelerarea tranzitului intestinal se întîlnește relativ frecvent la bolnavii cărora li s-au instituit tratamente de lungă durată și cu doze mari de heparină. Se manifestă prin creșterea numărului zilnic al scaunelor, putînd ajunge la 2—3/zi, de consistență moale, fără modificări de culoare. Normalizarea tranzitului intestinal se face la un inter-

Scanned with OKEN Scanner

val mai mare de timp după întreruperea tratamentului, decît celelalte efecte secundare nedorite.

Modificări ale pilozității capului au fost constatate frecvent în timpul acestor tratamente. Ele constau în albirea părului sau căderea acestuia, localizată (regiunea temporo-parietală) sau generalizată. De multe ori acest efect nedorit poate să nu fie sesizat ca atare și corelat cu această medicație, mai ales cînd apare pe fondul de alopecie sau caniție, frecvent întîlnite la subiecții în vîrstă de peste 35—40 de ani (vîrstă la care și aceste tratamente sînt mai frecvente).

Caniția, o dată apărută, nu mai cedează, însă alopecia este trecătoare, regiunile respective regenerînd părul la interval de 1—2 luni după încetarea administrării heparinei.

Mecanismul de producere a diareei și a modificărilor pilozității pare să fie comun, și anume: modificările metabolismului mucopolizaharidelor din constituția mucoasei digestive (în special a intestinului) și a foliculilor piloși.

DERIVAȚII CUMARINICI

Au acțiune anticoagulantă de un alt tip decît heparina, și anume antitromboplastinică, mecanismul acestei acțiuni fiind mult mai complex, în sensul că deprimă sinteza hepatică a proconvertinei (factorul VII fiind cel mai sensibil dintre factorii coagulării la derivații cumarinici), sinteza protrombinei, factorul Stuart-Prower, iar mai tîrziu deprimă globulina antihemofilică B.

Descrierea acțiunii principale și a efectelor secundare nedorite ale derivaților cumarinici se suprapune, în general, celei a bishidroxicumarinei (Dicumarolului), aceasta fiind, de altfel, capul de serie al acestei clase de substanțe. Particularitățile acțiunilor principale și secundare ale diferiților derivați din această clasă vor fi menționate pentru fiecare în parte.

Efectele secundare nedorite ale derivaților cumarinici sînt minime, cînd se respectă indicațiile privitoare la posologie. Accidentele terapeutice importante apar în cazurile în care fie dozele folosite au fost prea mari, fie că bolnavul a primit doze corespunzătoare, dar nu a fost urmărit îndeaproape; acestea se manifestă prin apariția unui sindrom hemoragipar.

Accidentele hemoragice sînt cele mai importante dintre efectele secundare nedorite ale derivaților cumarinici.

Pot apărea hemoragii digestive (hematemeză, melenă), cutanate (echimoze), mucoase (bucală, conjunctivală, nazală, gingivală etc.) sau ale cavităților (articulare, pleurale, peritoneală etc.), hemoragii genitale, cerebrale. Gravitatea acestora este diferită de la un bolnav la altul, chiar în cazul utilizării acelorași doze. Particularitățile individuale, de teren, au rolul cel mai important în apariția manifestărilor din timpul tratamentului anticoagulant. În funcție de acest teren, se pot produce hemoragii cutaneomucoase sau viscerale de diferite grade, putînd evolua pînă la hemoragii mortale.

Scanned with OKEN Scanner

Toate stările patologice care se însoțesc de hipocoagulabilitate pot influența răspunsul la tratamentul anticoagulant, fapt care are importanță deosebită mai ales pentru scăderea la minimum a acestui efect nedorit.

Faptul că dicumarolul acționează și asupra altor factori decît protrombina sugerează fie existența și a altor mecanisme în afara vitaminei K fie intervenția vitaminei K și în sinteza celorlalți factori asupra cărora acționează dicumarolul.

Acțiunea anticoagulantă a dicumarolului este crescută la hepatici, renali și nou-născuți.

La bolnavii cu insuficiență hepatică manifestă, aceste accidente pot fi prevăzute și luate în discuție la stabilirea dozelor și conduitei terapeutice anticoagulante. În cazurile de insuficiență hepatică frustă, administrarea derivaților cumarinci în doze medii sau chiar mici poate produce accidente hemoragice. Mecanismul de producere a hemoragiilor la acești bolnavi este complex — starea de hipocoagulabilitate a terenului, produsă prin : preexistența unei heparinemii crescute, hipoxia celulară hepatică accentuată, scăderea rezistenței capilare, trombocitopenia din cursul sindromului de hipersplenism, la care se asociază acțiunea antitromboplastinică a substanțelor cumarinice.

La bolnavii cu endocardită lentă, la care procesele care concură la menținerea hemostaziei coagulării sînt afectate prin diferite mecanisme (prin septicemie, prin insuficiența hepatică, tratamentul instituit pentru afecțiunea respectivă etc.), medicația anticoagulantă poate declanșa accidente hemoragice grave.

La bolnavii la care există pericolul producerii de hemoragii în timpul bolii de bază (boala ulceroasă în perioada dureroasă, diatezele hemoragice, hipertensiunea malignă etc.), se recomandă cu multă prudență și numai în cazurile strict necesare. În insuficiența renală se impune, de asemenea, multă prudență în administrarea acestei medicații, deoarece poate declanșa hematurii grave.

S-au descris accidente grave fetale sau la nou-născuții ale căror mame au urmat în timpul sarcinii tratament anticoagulant cu derivați cumarinici. Administrarea substanțelor cumarinice în cazurile de accidente tromboflebitice la femeile gravide, mai ales în ultima parte a sarcinii, a dus la apariția la fețI și nou-născuți a unor grave accidente : hematocefalie, hidrocefalie produsă prin hemoragie cerebromeningiană, hemoragie cutanată a cordonului ombilical, pericardică, meningiană, peritoneală, digestivă (gastrică, melenă), hematurie, microcefalie, hemiplegie etc.

Gravitatea acestor tulburări impune multă atenție în tratamentul cu substanțe anticoagulante la femeile gravide. Se va avea totdeauna în vedere faptul că nu există nici un tratament eficace al manifestărilor hemoragice apărute la această categorie de cazuri. Preparatele de vitamina K, deosebit de utile în general, sînt ineficace de această dată.

În cazurile de accidente tromboembolice la gravide, se va evita medicația anticoagulantă. Tromboemboliile apărute la gravidele cardiopate constituie singura indicație a medicației anticoagulante. În aceste situ-

Scanned with OKEN Scanner

ții se va folosi numai *heparina*, care, pe lîngă dezavantaje, are proprietatea că nu trece prin bariera fetoplacentară. Toți derivații cumarinici, care au moleculă mică, străbat bariera placentară și pot declanșa accidente și malformații fetale grave.

Mecanismul acțiunii anticoagulante a derivaților cumarinici pare legat de asemănarea structurală cu vitamina K (nucleu naftochinonic), sugerînd posibilitatea unei competiții a derivaților cumarinici cu vitamina K; astfel, acești derivați apar ca antimetaboliți ai vitaminei K. Compușii cumarinici scad concentrația plasmatică a factorilor coagulării, sintetizați de către ficat în dependență de aportul de vitamină K (proconvertina, protrombina, factorul Stuart-Prower) și globulina antihemofilică B. Inițial este deprimată proconvertina, ulterior protrombina și factorul Stuart-Prower, iar mai tîrziu, globulina antihemofilică B.

În sprijinul acestui punct de vedere vin două argumente, și anume:

— acțiunea anticoagulantă a acestor derivați se produce numai *in vivo*;

— existența unei perioade de latență de 12—24 de ore, timp necesar metabolizării protrombinei circulante.

Aprecierea cantitativă a acțiunii anticoagulante se face prin determinarea timpului de protrombină; în cursul terapiei cu derivați cumarinici timpul de protrombină ajunge la 25—10%, putînd apărea hemoragii (se consideră ca normal timpul de protrombină = 14 sec. = 100%, creșterea lui producînd scăderea procentului). Dicumarolul administrat în doze terapeutice scade concentrația de protrombină din sînge la 15—20% din valoarea normală.

Determinarea timpului de protrombină în urmărirea tratamentului anticoagulant are o serie de dezavantaje, și anume:

— explorează numai o parte din factorii deprimați de anticoagulante — numai complexul protrombinei: protrombină, proconvertină, factorul Stuart-Prower, fără să dea informații asupra eventualei scăderi a globulinei antihemofilice B, factor care este, de asemenea, influențat în cursul terapiei cu anticoagulante;

— modifică rezultatul prin diluarea plasmei martorului în soluție fiziologică a proaccelerinei și fibrinogenului, factori neinfluențați de anticoagulante;

— efectuarea determinării peste 2 ore de la recoltarea sîngelui duce la rezultate false, prin dispariția proaccelerinei, factorul cel mai labil al coagulării.

Pentru a evita aceste neajunsuri ale timpului de protrombină, Owren a pus la punct un test care îi poartă numele „trombotestul Owren", care investighează toți cei patru factori interesați în tratamentul dicumarinic. Testul constă în punerea în contact a trombotestului (format din cefalină, tromboplastină tisulară, Ca^{++} și plasmă lipsită de cei 4 factori ai coagulării asupra cărora acționează cumarinicele) cu plasma de cercetat. Exprimarea se face în procente, în raport cu valoarea normală (70—100/100); în timpul tratamentului cu derivați cumarinici, zona de eficacitate terapeutică este de 10—25/100, pericolul hemoragic apărînd sub 10/100.

Scanned with OKEN Scanner

Reducerea la normal a timpului de protrombină crescut prin substanţe cumarinice se face cu vitamina K, preferabil naturală.

Efectul anticoagulant al dicumarolului începe după 12—24 de ore, este maximum la 2—4 zile şi dispare în întregime după 4—7 zile.

Tratamentul dicumarinic se va efectua cu o doză de atac (de 5—10 ori doza de întreţinere) în prima zi, redusă la 1/3 în a 2-a zi, iar în zilele următoare doze de tranziţie pînă la doze de întreţinere. Se consideră ca doză eficace de întreţinere cantitatea de dicumarol care menţine timpul de protrombină între 40 şi 20/100 din valoarea normală (întrucît normal timpul de protrombină este, în medie, 14 secunde, deci 100/100, valorile de 40—20/100 vor corespunde unui timp de protrombină de 22, respectiv 25 secunde).

Plecînd de la dicumarol, s-a căutat să se obţină, pe cale sintetică, substanţe anticoagulante care să nu aibă dezavantajele acestuia (absorbţie inegală, variabilitate mare a răspunsului individual, acţiune tardivă şi prelungită).

Dintre aceşti derivaţi, mai utilizaţi sînt :

— *Etilbiscumarina* (Pelentan), care acţionează aproape exclusiv asupra factorului VII, pe care îl deprimă. Se deosebeşte de dicumarol prin aceea că efectul apare rapid, la 2—3 ore de la administrare, este maxim la 12—24 de ore şi dispare după 48 de ore de la întreruperea administrării. Are avantajul, faţă de dicumarol, că nu scade — chiar în cazul dozelor masive, timpul de protrombină sub 10/100, de aici pericol minim de hemoragie. Prezintă dezavantajul variaţiilor individuale mari.

— *Fenindiona* (Trombolit), care deprimă factorii VII şi II, secundar factorul X şi ulterior factorul IX. Fiind ceva mai activă decît dicumarolul, se administrează în doze mai mici decît acesta.

— *Acenocumarol* (Trombostop), care deprimă toţi cei 4 factori, dar în principal factorul VII. Acţiunea se instalează repede după administrare, este maximă la 24 de ore şi se menţine 2—4 zile după întreruperea tratamentului. Este foarte activ (de circa 30—40 de ori mai activ decît dicumarolul) şi puţin toxic.

— *Warfarinul sodic,* care deprimă în mod particular factorul VII. Efectul apare la 12—16 ore de la administrare, este maxim după 32 de ore şi durează 2—5 zile. Este mai activ de 5—7 ori decît dicumarolul, faţă de care are avantajul că se administrează atît oral, cît şi parenteral.

Accidentele hemoragice apărute în timpul tratamentului anticoagulant cu derivaţi cumarinici impun, pe lîngă întreruperea tratamentului, administrarea de vitamina K. Chiar dacă importanţa hemoragiilor este mică, întrucît ele pot antrena şi alte mecanisme hipocoagulante, cu urmări grave, este recomandabilă folosirea preparatelor naturale de vitamina K în toate cazurile în care sindromul hemoragic se datoreşte medicaţiei cumarinice. În acest caz, cele mai bune rezultate se obţin cu preparatele vegetale de vitamina K, cele de origine animală sau sintetică fiind inferioare acestora. Dozele sînt de 20—40 mg/zi (2—4 fiole a 10 mg), repartizate în 2—4 prize, la 6—12 ore interval.

În cazurile grave, refacerea cantităţii fiziologice de protrombină nu poate fi asigurată numai de vitamina K ; pentru aceasta sînt necesare,

Scanned with OKEN Scanner

uneori, transfuzii de sînge sau de plasmă proaspete, care, prin aportul a mai multor factori ai coagulării, contribuie la oprirea hemoragiilor.

Manifestările digestive sînt mai frecvente după utilizarea derivaţilor cumarinici decît după utilizarea heparinei. Aceasta se datoreşte faptului că, pe lîngă acţiunea generală, intervine şi acţiunea iritantă digestivă pe care o exercită aceşti derivaţi asupra mucoasei gastrointestinale.

În timpul tratamentului pot apărea : greţuri, vărsături şi diaree ; aceasta din urmă este mult mai importantă decît după administrarea heparinei.

În utilizarea terapeutică a medicaţiei anticoagulante (atît heparina, cît şi cumarinice), trebuie să se ţină seamă de posibilitatea apariţiei accidentelor tromboembolice la întreruperea bruscă a administrării acestora. În vederea evitării acestor accidente grave, după obţinerea rezultatelor urmărite în menţinerea unui anumit grad de hipocoagulabilitate sanguină, se vor reduce, treptat, dozele zilnice, încît suprimarea tratamentului să se facă lent.

Se va avea în vedere totdeauna faptul că acţiunea anticoagulantă a derivaţilor cumarinici este potenţată de o serie de substanţe, dintre care cele mai importante sînt :

— antibioticele cu spectru larg, care distrug flora microbiană sintetizatoare de vitamină K endogenă ;

— sulfamidele, care la copil au acelaşi efect ca şi antibioticele ;

— acidul acetilsalicilic care, prin acţiunea hipoprotrombinizantă, creşte riscul apariţiei hemoragiilor în timpul tratamentului anticoagulant.

Administrarea digestivă a derivaţilor cumarinici este neuniformă, resorbindu-se 60—100% din cantitatea administrată.

Organismul poate metaboliza, de exemplu, zilnic în medie 350 mg dicumarol, adică 15—50% din doza terapeutică, de unde posibilitatea acumulării, cu toate consecinţele sale.

TERAPIA MARŢIALĂ

Fierul reprezintă un constituent al organismului, care se găseşte sub 3 forme :

— fier funcţoinal (bivalent), a cărui funcţie fiziologică este legată de transportul şi utilizarea tisulară a oxigenului (fierul din hemoglobină, mioglobină şi din diferite oxidaze : citocrom, peroxidaze, catalaze etc.) ;

— fier circulant (trivalent), care circulă de la locul de absorbţie digestivă sau fierul mobilizat din diferite depozite ;

— fier de depozit (trivalent), în special în sistemul reticuloendotelial (splină, ficat) sub formă de complexe proteice.

Fierul participă la sinteza hemoglobinei (55% din cantitatea de fier din organism este reprezentată de fierul hemoglobinic), la procesele enzimatice de respiraţie celulară şi la menţinerea troficităţii epiteliilor.

Dată fiind importanţa mare a fierului pentru economia generală, organismul posedă o serie de mecanisme de absorbţie şi utilizare a sa, care sînt reglate după modelul *feed-back*.

Mult utilizat în terapeutică, fierul constituie o medicaţie utilă nu numai în anemiile prin deficit de fier, ci şi în toate celelalte anemii în care sideropenia nu are rol primordial.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele secundare nedorite ale medicației marțiale sînt legate de acțiunea iritantă locală, digestivă în cazul administrării orale, asupra endovenei sau țesutului muscular în cazul administrării parenterale), de posibilitatea depunerilor mari de fier în organism.

Manifestările digestive sînt relativ frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu preparate de fier, mai ales în tratamentele de lungă durată. Ele se caracterizează prin *senzația de arsuri epigastrice* și prin *colici abdominale*. Apar mai ales în cazul folosirii sărurilor solubile (mult mai frecvent decît după tratamentele cu săruri insolubile) și a sărurilor ferice. Astfel, pe cînd citratul feroamoniacal produce tulburări digestive la 1/3 dintre bolnavii cărora li se administrează acest preparat, fierul redus este bine suportat.

Manifestările digestive sînt în funcție atît de preparatul folosit, cît și de doză. Folosirea de la început a dozelor mari de fier crește frecvența acestor tulburări, pe cînd creșterea progresivă a dozei zilnice, chiar în tratamentele de lungă durată, scade incidența tulburărilor digestive.

Mecanismul de producere a manifestărilor digestive este de ordin iritativ; cu cît un preparat de fier are acțiune iritantă digestivă mai puternică, cu atît efectele nedorite din partea aparatului digestiv sînt mai accentuate.

Pentru evitarea sau reducerea la minimum a acestor tulburări, este recomandabil să se facă o individualizare a dozei necesare zilnic, iar la doza optimă zilnică trebuie să se ajungă după 3—7 zile de tatonare a toleranței digestive.

De asemenea, pentru a reduce efectul iritant asupra tubului digestiv, se recomandă administrarea preparatelor de fier după mese. Trebuie menționat faptul că administrarea fierului între mese contribuie la o mai bună utilizare, deoarece absorbția intestinală de fier este scăzută de o serie de factori alimentari.

Dacă au apărut tulburări digestive, este bine ca tratamentul marțial să fie întrerupt pentru cîteva zile, iar reluarea să se facă cu doze mici, ajungîndu-se, progresiv, pînă la doza terapeutică optimă sau la limita toleranței digestive.

De remarcat că există un număr mic de bolnavi care nu tolerează anumite preparate de fier nici chiar în doze mici; în aceste cazuri, se va recurge la schimbarea preparatului, pentru care bolnavul are toleranță digestivă mai bună.

Tulburări ale tranzitului intestinal sînt relativ frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu fier. Uneori bolnavii au *diaree* (cu scaune frecvente, moi, lucioase sau cu aspect mat, care apar după cîteva zile și durează încă 5—7 zile după suprimarea tratamentului). Accelerarea tranzitului intestinal este expresia acțiunii iritante asupra mucoasei intestinale, exercitată de preparatele de fier. Întrucît această acțiune diferă de la un preparat la altul, și frecvența acestui efect nedorit este variabilă. Astfel sărurile feroase și în special gluconatul și sulfatul sînt foarte puțin iritante intestinal (ca și pentru mucoasa gastrică de altfel); acest fapt poate fi interpretat ca ținînd atît de preparatul respectiv, cît și

Scanned with OKEN Scanner

de dozele mici ale sulfatului şi gluconatului feros, în comparaţie cu ceilalţi compuşi.

Constipaţia este mai frecvent întîlnită decît diareea. Fierul, sub formă metalică, produce, de regulă, întîrzierea tranzitului intestinal, chiar în tratamentele de scurtă durată. Aceasta se datoreşte faptului că la nivelul intestinului fierul sub această formă intră mai uşor în combinaţie cu hidrogenul sulfurat şi formează sulfura de fier ; prin această reacţie chimică se produc fixarea hidrogenului sulfurat din intestin şi suprimarea rolului său fiziologic asupra motilităţii intestinale. Hidrogenul sulfurat constituie, alături de celuloză şi de distensia mecanică a peretelui intestinal, unul dintre excitanţii fiziologici ai peristaltismului intestinului gros.

Hemosideroza şi hemocromatoza se produc în cazurile în care mecanismul de blocaj duodenal nu funcţionează în condiţii normale, absorbindu-se mai mult fier decît nevoile organismului. Întrucît organismul nu are posibilitatea de a-şi regla conţinutul în fier prin mecanisme excretoare, procesul de dirijare a absorbţiei fierului este deosebit de important. Excesul de fier, neputînd fi eliminat, se depune în diferite organe. Astfel, hemosiderina este reţinută în celulele sistemului reticuloendotelial, apoi în celulele parenchimului hepatic şi pancreatic, determinînd procese de fibroză ale acestor organe.

De aceea se impune mult discernămînt în stabilirea dozelor de fier administrate pe cale parenterală ; acestea se vor aprecia în funcţie de deficitul de hemoglobină şi de volumul sanguin. Acest fier de depozit — fier trivalent, spre deosebire de fierul funcţional şi cel circulant care este bivalent — este greu mobilizabil şi neinfluenţat de nici un tratament.

În ultimii ani, a fost obţinut un chelator cu specificitate strictă pentru fierul trivalent, care este capabil să-l mobilizeze din depozitele patologice din organism şi să-l elimine prin urină, sub forma unui complex stabil şi netoxic. Acest chelator este o sideramină — desferioxamina (Desferal) —, care, din punct de vedere chimic, este clorhidratul acidului trihidroxamic, substanţa are o mare afinitate pentru fier, 100 g substanţă activă putînd lega 9,3 mg fier.

La sugari şi la copii mici administrarea fierului poate produce accidente grave, care pot evolua pînă la exitus. Datorită faptului că preparatele medicamentoase care conţin fier se prezintă sub formă de drajeuri colorate, sînt foarte atrăgătoare pentru copii, care le duc imediat la gură şi le înghit. În aceste cazuri, apare somnolenţă, paloare sau cianoză, colaps cardiovascular, scaune frecvente de culoare neagră, hematemeză. După o ameliorare aparentă, tabloul clinic se agravează din nou, putînd produce exitus. Examenul anatomopatologic a evidenţiat, în aceste cazuri, leziuni corosive ale stomacului şi intestinului şi alterări grave hepatice.

Mecanismul de producere a acestor tulburări grave se pare că este legat de excesul de feritină. După trecerea fierului feros din lumenul intestinal în celula duodenală, fierul feros este transformat în fier feric şi depozitat. De aici el circulă în sînge spre locurile de metabolizare le-

Scanned with OKEN Scanner

gat de o α_1-globulină, denumită siderofilină sau transferină. În condiţii normale, siderofilina funcţionează numai cu 1/3 din capacitatea sa maximă de transport; capacitatea totală de legare a fierului este de 300 μg%, în mod obişnuit fiind saturată numai 100 μg%. În condiţii fiziologice deosebite (sarcină, naştere, alăptare) sau patologice (pierderi cronice de sînge), aceste nevoi cresc, iar raportul între aport şi absorbţie se micşorează (în mod normal este 10/1). În aceste situaţii, apoferitina va fi capabilă să transporte din lumenul duodenal în celula duodenală o cantitate mai mare de ion feros. Prin ingerarea unor cantităţi mari, raportate la greutatea corporală, la copii se realizează rapid concentraţii mari, toxice, de siderofilină, aceasta funcţionînd cu capacitatea sa maximă de transport.

Tratamentul acestui accident terapeutic la copil impune urgenţă în administrarea sa. În lipsa unei medicaţii specifice, tratamentul are un caracter simptomatic. Astfel, se va efectua spălătură gastrică cu bicarbonat de sodiu, după care se va administra un preparat de bismut ca pansament digestiv. Şocul se combate prin administrarea de substanţe vasoconstrictoare şi perfuzii de sînge sau de plasmă. Albastrul de metilen este util pentru transformarea methemoglobinei, reducînd, astfel, pseudocianoza acestor copii. Dimercaptopropanolul este contraindicat în intoxicaţiile cu fier, deoarece cu fierul formează un compus toxic. Pentru evitarea acestor accidente grave, se recomandă ca preparatele de fier să fie păstrate în locuri inaccesibile copiilor, care le pot confunda uşor cu bomboanele.

Acţiunea iritantă locală asupra ţesuturilor din vecinătatea locului în care s-a administrat fierul injectabil este evidentă atît în cazul administrării pe cale i.v., cît şi i.m.

Injectarea i.v. poate produce dureri pe traiectul venei respective, care durează tot timpul injectării sau şi după aceea. Alteori, se produce iritarea endovenei, cu tromboflebită, care necesită două-trei săptămîni pentru punerea în repaus a venei şi vindecarea procesului trombotic. Administrarea paravenoasă — din greşeală — a oricărui preparat de fier este urmată de dureri puternice la locul de injectare, inflamaţie şi chiar necroză locală.

Administrarea i.m. este urmată de dureri la locul de injectare, care durează 6—8—12 ore. Schimbarea frecventă a locului de injectare are ca urmare atît reducerea acţiunii iritante locale, cît, mai ales, reducerea riscului degenerării maligne constatate în cazul tratamentelor de lungă durată cu fier injectabil, pe cale intramusculară.

După administrarea parenterală de fier, pot surveni imediat o serie de *reacţii toxice generale*, ca: greţuri, vărsături, paloare, scădere tensională importantă, strănut, lăcrimare, valuri de căldură. De obicei acestea sînt trecătoare şi de mică intensitate după introducerea i.m. a preparatelor de fier. După administrarea pe cale i.v. aceste manifestări sînt foarte accentuate, se însoţesc de diaree, febră, dureri musculare şi abdominale şi prăbuşire tensională; s-au semnalat chiar şi manifestări encefalopatice.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste reacţii toxice generale se datoresc acţiunii toxice a fierului care, după saturarea siderofilinei, circulă liber în sînge (acelaşi mecanism ca şi în producerea accidentelor grave la copii şi sugari). După administrarea unei doze masive unice de oxid feric coloidal, se obţin concentraţii sanguine ale fierului total de 4 000 μg% (4 mg%), faţă de 80—120 μg%, cît este sideremia normală.

Înnegrirea dinţilor este un accident neplăcut care poate apărea în timpul tratamentului cu preparate de fier administrate pe cale orală.

Frecvenţa cea mai mare s-a constatat după folosirea citratului feric amoniacal, care produce foarte repede pătarea smaltului dentar; celelalte preparate au acţiune mai slabă sub acest aspect.

Mecanismul prin care se produce modificarea de culoare a dinţilor este în funcţie de capacitatea de precipitare a fierului de către hidrogenul sulfurat sau de către tanin.

Pentru evitarea acestui inconvenient în tratamentul oral cu fier, preparatele respective se vor administra sub formă drajeificată sau, cînd nu este posibil, se vor folosi soluţii (cea de citrat feric amoniacal, de exemplu) care se ingeră cu paiul sau cu un tub de sticlă. În acest mod se evită contactul compusului de fier cu smaltul dentar.

Colorarea scaunului în negru este întîlnită curent în tratamentul cu preparate de fier pe cale orală. Pe lîngă faptul că poate preta la interpretări clinice eronate (să fie interpretată drept hemoragie digestivă — melenă — sau să mascheze o astfel de hemoragie care apare în timpul tratamentului cu fier), poate da reacţii chimice fals-pozitive, cînd se cercetează prezenţa sîngelui în scaun. În acest sens merită menţionat faptul că, pe cînd proba cu guaiacol este pozitivă şi în prezenţa fierului, proba cu benzedrină este negativă în aceste cazuri.

S-au descris pigmentări tegumentare ireversibile la bolnavii cărora li s-au aplicat pe suprafeţe tegumentare deschise soluţii care conţin săruri de fier. De aceea este contraindicată folosirea lor în cazurile de dermatită veziculoasă, buloasă sau în cele exsudative.

La bolnavii ulceroşi, care au anemie secundară pierderilor de sînge prin tubul digestiv, se impune multă atenţie în conducerea tratamentului, deoarece administrarea concomitentă de substanţe antiacide cu preparate de fier poate duce la scăderea eficacităţii acestora din urmă.

Substanţele antiacide reduc absorbţia intestinală a fierului ca urmare a neutralizării sucului gastric şi creşterii pH.

În mod normal, fierul din alimente este desfăcut din complexele macromoleculare şi transformat în formă ionizabilă de către acidul clorhidric gastric.

Sub influenţa acidului ascorbic, se produce reducerea ionului feric în ion feros, formă sub care este absorbit (modificare chimică valabilă şi pentru fierul medicamentos); aceasta se petrece, în cea mai mare parte, în duoden, unde pH relativ redus împiedică oxidarea ionului feros. Aici are loc, sub influenţa apoferitinei, trecerea ionului feros din lumenul intestinal în celula duodenală.

Rezistenţa la terapia marţială poate fi datorită multor factori: pierderilor cronice de sînge (gingivoragii, hemoragii gastroduodenale, he-

Scanned with OKEN Scanner

moroizi etc.), existenţei unor afecţiuni maligne, infecţii cronice sau anaclorhidriei. Aceasta din urmă este responsabilă de imposibilitatea absorbţiei fierului, mai ales în cazurile în care sînt folosite săruri ferice.

În administrarea terapeutică a fierului trebuie să se ţină seama de unele aspecte; astfel, administrarea orală este recomandată în caz de anemii feriprive, deoarece prin mecanismul de blocaj duodenal fierul se absoarbe numai în funcţie de necesităţi. În acest caz se vor administra preparate disociabile de fier, mai ales cele anorganice, fierul fiind mai uşor transformat într-o formă absorbabilă. De asemenea, sînt preferaţi produşii feroşi, din cauza acţiunii iritante digestive mult mai reduse decît a celor ferici.

Administrarea orală va fi asociată cu acid ascorbic (unele preparate industriale de fier conţin şi acid ascorbic), cu acid clorhidric, pentru favorizarea absorbţiei, şi cu laxative, pentru evitarea constipaţiei.

Eficacitatea diferitelor preparate de fier administrate oral, în doze echivalente în raport cu conţinutul lor în fier, ca şi incidenţa tulburărilor secundare sînt, practic, aceleaşi.

Administrarea parenterală a fierului nu este indicată decît în cazuri excepţionale (sindrom de malabsorbţie, anemie gravă, intoleranţă digestivă), deoarece, ocolind mecanismul fiziologic de reglare a absorbţiei de fier, această cale de administrare poate duce la supradozare, cu manifestări toxice, sau la hemosideroză.

Scanned with OKEN Scanner

ACCIDENTE PROVOCATE DE ANESTEZICELE LOCALE

Anestezicele locale sînt substanţe care aplicate local au proprietatea de a suprima, prin întreruperea conducerii influxului nervos, sensibilitatea la durere, celelalte tipuri de sensibilitate fiind mai mult sau mai puţin păstrate. Suprimarea sensibilităţii la durere este reversibilă şi urmată de restabilirea completă a funcţiilor nervoase.

Aplicarea anestezicelor locale pe terminaţia nervoasă aferentă împiedică recepţionarea stimulului şi transmiterea impulsurilor senzoriale. În contact cu trunchiurile nervoase mixte, produce paralizia motorie şi senzitivă a ariei inervate. La fel poate fi blocată conducerea impulsului la nivelul măduvei, ca şi cînd s-ar fi produs o secţiune la acest nivel.

Dacă la început anestezicele locale se foloseau aproape exclusiv în chirurgie şi specialităţile chirurgicale pentru obţinerea anesteziei, pe măsura îmbogăţirii cunoştinţelor asupra mecanismului acţiunii acestora ca şi a mecanismelor fiziopatologice ale diferitelor afecţiuni, utilizarea lor s-a extins foarte mult în terapia diferitelor afecţiuni nechirurgicale. Astfel, în medicina internă ele se folosesc pentru infiltraţii ale diferitelor zone reflexogene vegetative sau ale unor zone dureroase, în vederea suprimării transmiterii influxului nervos, respectiv a stimulilor care pot întreţine sau agrava tulburarea locală sau generală. În ultimul timp, indicaţiile substanţelor anestezice locale s-au extins şi mai mult, fiind folosite în tratamentul unor tulburări de ritm, ca antiseptice, sedative, precum şi în tratamentul unor tulburări legate de senescenţă.

Pentru ca o substanţă să fie un bun anestezic local trebuie să îndeplinească o serie de condiţii legate de *proprietăţile farmacodinamice*:

— acţiunea să se instaleze cît mai repede şi să fie de durată lungă;

— să aibă margine de siguranţă mare (activitate mare, toxicitate mică, deoarece, mai devreme sau mai tîrziu, anestezicul se resoarbe);

— să nu aibă efecte secundare nedorite, locale sau generale; să nu producă iritaţie locală sau alterări în structura neuronului.

Proprietăţi fizico-chimice:

— să fie solubilă în apă, pentru a permite injectarea şi difuziunea;

— soluţiile să fie stabile;

Scanned with OKEN Scanner

— să fie uşor sterilizabile şi să nu se descompună la temperatura de fierbere.

Pînă în prezent nu s-a obţinut nici o substanţă care se întrunească aceste condiţii. Procaina şi lidocaina (substanţele anestezice locale cu cea mai largă utilizare terapeutică, singurele pe care le vom expune în continuare) se apropie destul de mult de condiţiile unui anestezic ideal, dar nu le întruneşte pe toate.

Astfel ele au o durată de acţiune relativ scurtă (efectele lidocainei sînt de durată mai mare decît ale procainei, de circa 3—5 ori), nu realizează anestezie de suprafaţă şi pot produce efecte secundare nedorite de gravitate mare (asupra sistemului nervos central, aparatului respirator, cardiovascular şi reacţii alergice).

PROCAINA
(Novocaina)

Este cel mai important anestezic local, cu acţiune promptă, puternică şi neiritantă.

Multiplele acţiuni ale procainei se datoresc, pe de o parte radicalului paraaminobenzoic, iar pe de altă parte, aminoalcoolului din structura sa (dimetilaminoetanolul). Aminoalcoolul conferă acţiunea anestezică, iar acidul paraaminobenzoic este responsabil de unele dintre efectele secundare nedorite.

Toxicitatea generală este foarte slabă, fiind din acest punct de vedere, substanţa cu toxicitatea cea mai mică. În aprecierea toxicităţii sale, trebuie luat în consideraţie faptul că după administrare parenterală, procaina este rapid resorbită, ca urmare a acţiunii sale vasodilatatoare, şi hidrolizată în acid paraaminobenzoic şi dietilaminoetanol, în decurs de aproximativ 10—15 minute. Acest proces de hidroliză se desfăşoară sub acţiunea unei enzime de origine hepatică, procainesteraza ; după unii autori, enzima este identică cu colinesteraza din ser. În afecţiunile hepatice acest tip de hidroliză este crescut, în raport cu gravitatea leziunii ; de aceea este utilizat şi ca probă de explorare funcţională hepatică, sub denumirea de proba procainesterazei. O afecţiune care produce insuficienţă hepatică poate creşte toxicitatea generală a procainei, ca urmare a sintezei insuficiente de procainesterază. În aceste condiţii, hidroliza procainei se face în timp mai îndelungat, fapt care poate duce la apariţia manifestărilor toxice ale substanţei.

În afecţiunile în care activitatea colinesterazică a serului este scăzută (anemii grave, hipertiroidie, stări de denutriţie), hidroliza procainei este întîrziată, fapt care poate duce la creşterea toxicităţii sale.

Toxicitatea generală a procainei poate fi crescută şi de către unele substanţe folosite curent în terapeutică. Dintre acestea, scopolamina are acţiune netă de potenţare a efectelor toxice ; mecanismul acestei acţiuni nu este lămurit. În vederea evitării manifestărilor toxice, se recomandă evitarea asocierii procainei cu scopolamina, asociere realizată în

Scanned with OKEN Scanner

mod curent în multe situații, ca de exemplu : în anesteziologie utilizarea scopolaminei ca medicație preoperatorie la bolnavii cărora li se face rahianestezie cu procaină, în tratamentul antispastic (colici biliare, renale etc.) în care se obișnuiește să se asocieze procaina cu scopolamina pentru potențarea acțiunii spasmolitice.

Toxicitatea generală a procainei este mult diminuată de către glucoză ; de aceea este recomandabil să se adauge soluțiilor de procaină, cantități mici de glucoză (în funcție de calea de administrare și de acțiunea urmărită).

Administrarea procainei trebuie făcută cu prudență, din cauza incidentelor și accidentelor care pot apărea precoce, dependente de modul de administrare sau de posologie. În utilizarea sa se va avea în vedere faptul că procaina nu este totuși lipsită de toxicitate și că aceasta depinde în mare parte de ritmul și calea de administrare. Trebuie să se țină seama de capacitatea de inactivare a ficatului care, putînd fi deficitară, metabolizarea ei se va face mai lent, iar manifestările toxice pot apărea la doze mai mici.

Manifestările alergice sînt întîlnite destul de rar în comparație cu numărul mare de cazuri în care se administrează procaina. Ele apar ca accidente de tip idiosincrazic, cînd tabloul clinic este de gravitate mare, sau ca manifestări de sensibilizare care sînt puțin intense la început, dar la administrările ulterioare se agravează, putînd produce tulburări grave.

Accidentele idiosincrazice apar la scurt interval de la administrarea procainei, cu atît mai repede cu cît calea de administrare permite o resorbție mai rapidă a substanței.

S-au descris cazuri mortale după administrarea parenterală a 0,01—0,13 g procaină, cantitate administrată curent în infiltrații, anestezii etc. Tabloul clinic al acestui tip de accident terapeutic este grav din momentul apariției și se caracterizează prin :

— *manifestări neuro-psihice :* agitație psiho-motorie, convulsii tonico-clonice epileptiforme, urmate de paralizia musculaturii striate, pierderea cunoștinței ;

— *tulburări cardiovasculare :* scădere tensională marcată, care poate ajunge pînă la colaps cardiovascular, bradicardie, care se accentuează progresiv, putînd evolua pînă la oprirea cordului ;

— *tulburări respiratorii :* scăderea amplitudinii și frecvenței mișcărilor respiratorii, pînă la oprirea respirației.

Cu toată gravitatea tabloului clinic, rareori manifestările idiosincrazice duc la exitus ; de cele mai multe ori, după 15—20 minute manifestările clinice încep să scadă în intensitate și pot dispărea progresiv chiar și în afara tratamentului adecvat. Administrarea ulterioară, indiferent de intervalul de timp scurs, este urmată de apariția acestor tulburări, de data aceasta de gravitate extremă, cu procent mare de mortalitate.

Mecanismul de producere a manifestărilor idiosincrazice este complex, el reprezentînd exagerarea efectelor cardiovasculare, respiratorii și neuro-psihice nedorite ale procainei. Astfel :

Scanned with OKEN Scanner

— tulburările neuro-psihce se produc ca urmare a exagerării acţiunii stimulante centrale a substanţei ;

— tulburările cardiovasculare sînt consecinţa acţiunii deprimante asupra centrilor vasomotori, asupra vaselor şi asupra cordului ;

— tulburările respiratorii se produc prin deprimarea centrilor respiratori bulbari şi pot evolua pînă la oprirea respiraţiei.

De altfel pentru acţiunea deprimantă asupra cordului (scăderea excitabilităţii miocardice, mai ales la nivelul focarelor ectopice şi scăderea conductibilităţii), procaina este folosită din ce în ce mai mult în tratamentul tulburărilor de ritm produse prin aceste mecanisme (tahicardie paroxistică supraventriculară, flutter şi fibrilaţie atrială de dată recentă).

Tratamentul acestui accident terapeutic impune urgenţă extremă. Întrucît nu există un tratament specific acesta va fi simptomatic, adresîndu-se tulburărilor respective. Astfel :

— combaterea insuficienţei respiratorii se face, în funcţie de caz, prin respiraţie artificială, administrare de oxigen sau carbogen. Se poate recurge la substanţe cu acţiune stimulantă asupra centrilor respiratori : lobelină, pentetrazol, cafeină, camfor, efedrină. Eficacitatea acestor substanţe este însă discutabilă ; în plus, prin acţiunea stimulantă asupra centrilor corticali, ele pot agrava manifestările neurologice. De aceea se va avea în vedere întotdeauna riscul accentuării acestor tulburări cînd se recomandă administrarea stimulantelor respiratorii în aceste situaţii ;

— combaterea tulburărilor cardiovasculare prin administrarea de substanţe cu acţiune simpaticomimetică. Acestea acţionează atît asupra tonusului vascular, redresînd tensiunea arterială, cît şi asupra excitabilităţii şi conductibilităţii cardiace, care are ca urmare reluarea activităţii cardiace sau creşterea frecvenţei cardiace ;

— combaterea manifestărilor de excitaţie centrală şi a acceselor convulsive se face prin administrarea de substanţe deprimante ale sistemului nervos central. Dintre acestea cele mai indicate sînt substanţele barbiturice, administrate i.v., în vederea instalării rapide a acţiunii; cele mai bune rezultate în aceste cazuri se obţin cu fenobarbital care, pe lîngă acţiunea hipnotică, are şi acţiune deprimantă asupra focarelor epileptogene.

Instituirea promptă a tratamentului poate fi salvatoare în majoritatea cazurilor în care tabloul clinic idiosincrazic este grav. Se va atrage atenţia bolnavului asupra sensibilităţii sale la procaină, pentru a informa pe medic la consultaţiile ulterioare, în vederea evitării unei noi administrări, care poate avea urmări fatale.

Manifestările alergice sînt mai frecvent întîlnite în comparaţie cu cele idiozincrazice, dar mai rare în comparaţie cu numărul mare de tratamente cu procaină. Cu toate acestea, dată fiind importanţa lor şi faptul că după administrări repetate se pot agrava, ele trebuie recunoscute şi, în cazul în care nu se poate renunţa la această substanţă, prevenite cu ajutorul unei medicaţii adecvate.

Scanned with OKEN Scanner

Erupţii cutanate diferite pot apărea la interval variabil de la administrarea substanţei. Mai frecvente sînt erupţiile maculare, papuloase sau urticariene. Dacă în privinţa apariţiei manifestărilor cutanate calea de administrare a procainei nu are prea mare importanţă, intensitatea şi localizarea acestora sînt influenţate în mare măsură de modul de administrare. Astfel, de cele mai multe ori, erupţiile apar exclusiv sau iniţial în jurul locului de administrare a procainei după care se pot extinde pe suprafeţe mai mari de piele. Intensitatea cea mai mare a accidentelor cutanate de sensibilizare se constată după administrarea locală a substanţei ; astfel după folosirea loţiunilor cu Gerovital în fricţiuni ale pielii capului, în scopul regenerării şi stimulării troficităţii foliculului pilos, pot apărea erupţii ale pielii capului care îmbracă aspect de eritrodermie.

Durata manifestărilor cutanate este în general scurtă, însă după folosirea preparatelor în administrare locală ele pot persista cîteva luni de la întreruperea administrării preparatului.

În cazurile grave, pe lîngă suprimarea tratamentului se impune folosirea medicaţiei antihistaminice, antialergice, sedative şi a substanţelor cu acţiune locală.

Accesele de dispnee paroxistică predominant expiratorie care pot apărea ca efect nedorit al procainei, constituie expresia unei stări de sensibilizare a organismului. La scurt timp după administrare, bolnavul prezintă o senzaţie de lipsă de aer însoţită de anxietate, ceea ce îl determină să efectueze mişcări respiratorii ample, folosind musculatura respiratorie accesorie pentru eliminarea aerului din plămîni. Bolnavul uneori îşi sprijină mîinile pe capetele scaunului sau patului pentru uşurarea respiraţiei.

Acest accident terapeutic este mai mult dramatic decît grav, deoarece, de cele mai multe ori, dispneea diminuă în intensitate în decurs de 15—20 minute şi dispare complet după 30—60 de minute.

Mecanismul de producere a acceselor de dispnee este legat de acţiunea bronhiolospastică a histaminei eliberate în cursul procesului alergic. În plus, într-o măsură foarte mică intervine şi acţiunea ganglioplegică a procainei, care face ca musculatura respiratorie intercostală şi diafragmatică să nu mai fie suficientă ; în această situaţie organismul face apel la musculatura respiratorie accesorie.

Ameţelile, greţurile, vărsăturile şi anxietatea care apar după administrarea de procaină sînt considerate tot ca manifestări de sensibilizare a organismului. Ele însoţesc de cele mai multe ori erupţiile cutanate şi accesele de dispnee, scăzînd în intensitate şi dispărînd o dată cu acestea.

Manifestările alergice retrocedează după întreruperea administrării substanţei. Dacă persistă şi devin supărătoare se va administra medicaţie antihistaminică, antialergică, sedativă şi, în funcţie de caz, substanţe cu acţiune locală, substanţe bronşiolospasmolitice, antiemetice.

Pentru evitarea accidentelor grave indiosincrazice sau a manifestărilor alergice este recomandabil ca înainte de administrarea procainei bolnavul să fie interogat asupra tratamentelor efectuate anterior cu

Scanned with OKEN Scanner

această substanţă şi asupra eventualelor reacţii alergice pe care le-a prezentat în legătură cu această substanţă. În cazurile în care bolnavul nu a primit niciodată procaină sau cînd se bănuieşte existenţa unei sensibilizări a organismului, este bine să se efectueze o intradermoreacţie, care va fi de un real folos în stabilirea atitudinii terapeutice. Dacă reacţia este pozitivă, procaina va fi înlocuită cu lidocaina (xilina, xilocaina), care are, în plus, avantajul că este lipsită de acţiune sensibilizantă (în ultimul timp s-au descris şi la această substanţă efecte alergice).

De asemenea, se impune atenţie în stabilirea dozei şi a căii de administrare a procainei. În acest sens este recomandabil să se evite folosirea loţiunilor cu procaină pe de o parte din cauza potenţialului alergogen ridicat, iar pe de altă parte, din cauza acţiunii locale discutabile.

Tulburările cardiovasculare care apar ca efecte secundare nedorite reprezintă exagerarea acţiunii vasodilatatoare şi bradicardizante a procainei.

Vasodilataţia constituie o particularitate a acţiunii procainei, aceasta fiind singura substanţă anestezică locală cu acţiune vasodilatatoare. Datorită acestei acţiuni se produce o resorbţie rapidă, cu posibilitatea apariţiei manifestărilor toxice.

La doze mici şi în administrare locală (s.c., în diferite mucoase, intradermic) vasodilataţia se produce numai în regiunea respectivă, pe o suprafaţă mai mare sau mai mică, în funcţie de doza utilizată. Aceasta este expresia acţiunii musculotrope directe pe care o exercită procaina asupra fibrelor musculare netede ale vaselor.

Pentru valorificarea deplină a acţiunii anestezice locale a procainei, este necesară adăugarea unei substanţe vasoconstrictoare, capabilă să contracareze efectul său vasodilatator. Cea mai frecvent folosită în acest scop este adrenalina în concentraţie 1/10 000, din care se administrează diferite cantităţi în funcţie de necesităţi.

Există şi preparate comerciale de procaină care conţin o asociere de procaină clorhidrică 80 mg şi 0,03 ml din soluţia de adrenalină 1‰.

Durata acţiunii anestezice locale este mult prelungită prin această asociere de la 15—20 de minute la 2—3 ore. Contraindicată iniţial, adrenalina este astăzi folosită curent în anestezia rahidiană, unde reuşeşte să prelungească durata de acţiune a procainei cu 45—60 de minute.

În cazul folosirii dozelor mari, vasodilataţia este importantă, putînd duce la *hipotensiune arterială*. Aceasta se datoreşte, pe lîngă acţiunea de relaxare directă a musculaturii netede a vaselor, blocării transmiterii influxului nervos la nivelul ganglionilor simpatici şi deprimării interoceptorilor. Dată fiind însă durata scurtă a acţiunii procainei, valorile tensionale revin la normal în 1—2 ore de la administrare.

Uneori după folosirea dozelor mari, la bolnavi cu sensibilitate crescută a aparatului cardiovascular la acţiunea procainei, se poate produce prăbuşirea tensională (colaps cardiovascular).

Bradicardia devine supărătoare, deci constituie un efect nedorit în cazul în care frecvenţa cardiacă scade sub 55—60 de contracţii pe

Scanned with OKEN Scanner

minut. Ea se datorește atît acțiunii deprimante cardiace exercitate asupra funcției de conducere, cît și deprimării bulbare pe care o produce procaina la doze mari. Exagerarea acțiunii bradicardizante poate duce la oprirea subită a bătăilor cardiace. Acest accident grav se produce în mod excepțional, deoarece, prin acțiunea parasimpaticolitică, procaina contracarează în parte bradicardia produsă ca urmare a deprimării bulbare.

Cînd manifestările cardiovasculare sînt importante, pentru suprimarea lor se folosesc substanțele cu acțiune simpaticomimetică : acestea redresează atît tensiunea arterială, cît și activitatea contractilă cardiacă. Adrenalina cu resorbție imediată sau preparatele *retard* și efedrina sînt de preferat, deoarece au acțiune rapidă și susținută, permițînd revenirea în timp scurt la echilibrul cardiovascular inițial.

Manifestările neurologice apar rareori, dar datorită gravității lor, trebuie avute întotdeauna în vedere. După administrarea procainei, indiferent de calea de administrare, bolnavii pot avea *cefalee, grețuri și vărsături*, care durează cîteva ore. Ele reprezintă fie manifestări fruste de sensibilizare, fie expresia acțiunii directe a substanței asupra sistemului nervos central. Sînt în general de mică importanță și, dată fiind durata scurtă, nu ridică probleme deosebite de tratament. Cefaleea care apare în urma introducerii procainei în spațiul subarahnoidian este în schimb mult mai supărătoare, cu durată mult mai mare (pînă la cîteva săptămîni) și necesită măsuri terapeutice active. În producerea acestui accident postrahianestezic participă atît manevra în sine, cît și substanța anestezică. Se pare că pierderea de lichid cefalorahidian din dura mater prin orificiul de puncție are importanță mult mai mare decît acțiunea directă a substanței.

Cefaleea postrahianestezică poate fi în multe cazuri supărătoare pentru bolnavi, atît prin durată, cît și prin intensitatea ei. S-a recomandat pentru evitarea acestui accident ca bolnavul să respecte timp de cîteva ore poziția în decubit, inițial ventral apoi dorsal, cu capul la nivelul corpului (fără pernă). Cu toate acestea, deseori cefaleea nu poate fi prevenită. O dată apărută, cedează destul de greu la tratament ; în acest sens se recomandă administrarea de cafeină i.v., apă distilată de la gheață i.v., singură sau în asociere cu cafeină, analgetice i.v. (Algocalmin, Novalgin etc.).

După administrarea subarahnoidiană, procaina produce scăderea presiunii arteriale, cu frecvență și intensitate mult mai mari decît în celelalte administrări. Aceasta deoarece, pe lîngă acțiunea vasodilatatorie proprie a substanței, se adaugă și hipotensiunea produsă prin anestezia rahidiană care produce paralizia fibrelor simpatice din rădăcinile anterioare ale nervilor rahidieni. De aceea pentru a preîntîmpina apariția hipotensiunii se va evita administrarea procainei intrarahidian la persoanele a căror presiune sanguină este mai mică de 10 cm Hg.

Complicații mai grave ale rahianesteziei cu procaină, care apar însă cu frecvență mai mică, sînt : *nevritele, radiculitele, mielitele, meningoradiculitele, meningomielitele, paralizii ale nervilor cranieni și sindromul cozii de cal.* În acest din urmă caz apar modificări de sensi-

bilitate și motilitate ale extremităților inferioare și tulburări sfincteriene (vezicale și urinare). În general acestea diminuează și dispar în cîteva săptămîni, în mod excepțional persistînd mai mult timp.

În cazul administrării procainei pe cale i.v. în scop analgetic, dozele folosite, de 500—600 mg, pot produce, pe lîngă analgezie, și unele accidente neurologice, dintre care cele mai importante sînt convulsiile. Acestea nu sînt de gravitate mare și durează, în general, cît și analgezia (circa 10—30 minute), după care, în decurs de 60 minute, dispar complet. Cînd sînt supărătoare, se va administra fenobarbital pe cale parenterală, care duce rapid la suprimarea lor.

În administrarea procainei trebuie respectate cîteva particularități legate de structura sau de acțiunea substanței:

— la doze egale, concentrațiile mai mari produc manifestări toxice mult mai frecvent decît concentrațiile mai mici;

— absorbția prin mucoase sau prin piele este foarte redusă. De aceea folosirea procainei ca anestezic al mucoasei gastrice (cum se mai recomandă în poțiunile calmante gastrice) este nejustificată. Pentru aceasta se vor folosi substanțe anestezice locale care se pot resorbi prin mucoasa gastrică; cea mai eficace este, din acest punct de vedere, anestezina.

Folosirea procainei în loțiuni pentru stimularea regenerării foliculului pilos este generatoare de accidente alergice.

— Asocierea procainei cu diferite substanțe medicamentoase poate produce inactivarea sau scăderea eficacității lor. Dintre acestea merită să rețină atenția asocierile cu sulfamidele, cu acidul paraaminosalicilic și cu penicilina.

Asocierea procaină-sulfamide este contraindicată, deoarece, prin hidroliză, procaina eliberează acid paraaminobenzoic. Acesta constituie un factor necesar multor specii microbiene pentru sinteza acidului pteroilglutamic, substanță indispensabilă creșterii bacteriilor. Sulfamidele, prin asemănarea structurală cu acidul paraaminobenzoic se substituie acestuia în sinteza acidului pteroilglutamic, fapt ce are ca urmare formarea unui compus lipsit de acțiunile metabolice ale factorului fiziologic și, în consecință, distrugerea germenului microbian. Dacă în cursul tratamentului cu sulfamidă se administrează procaină, acidul paraaminobenzoic rezultat reface ciclul metabolic dereglat de către sulfamide și duce chiar la instalarea rezistenței.

Asocierea procaină-acid paraaminosalicilic este la fel de dăunătoare ca și precedenta. Acidul paraminosalicilic se folosește ca substanță tuberculostatică, în tratamentul diferitelor forme de tuberculoză. Acidul paraaminobenzoic rezultat din hidroliza procainei poate contracara competitiv acțiunea bacteriostatică pe care o exercită acidul paraaminosalicilic asupra bacilului Koch, ducînd la selecționarea unor tulpini de germeni rezistenți la acest chimioterapic.

Pentru evitarea inactivării diferitelor substanțe chimioterapice și a producerii rezistenței microbiene, se va evita administrarea procainei, ca și a celorlalte anestezice locale care au în structura lor sau elibe-

Scanned with OKEN Scanner

reză acid paraaminobenzoic, în timpul tratamentelor cu sulfamide sau cu acid paraaminosalicilic. Este bine să se reţină aceste aspecte, deoarece deseori există situaţii în care la aceşti bolnavi devine necesară administrarea unui anestezic local (infiltraţii, manevre exploratorii, intervenţii chirurgicale). De asemenea, nu se va administra procaina în focarele supurative, deoarece poate favoriza extinderea procesului infecţios, atît prin aportul de acid paraaminobenzoic, cît şi prin vasodilataţia pe care le realizează.

Asocierea procaină-penicilină este, de cele mai multe ori, nejustificată şi poate scădea considerabil eficacitatea antibioticului. Prin administrarea asociată a celor două substanţe, se realizează un precipitat care se resoarbe lent de la locul de injectare. Aceasta antrenează resorbţia lentă a penicilinei, care nu realizează, în aceste condiţii, aproape niciodată concentraţiile sanguine pe care le realizează penicilina administrată singură. În acest fel, pe lîngă eficacitatea redusă a antibioticului se poate instala rezistenţa microbiană la acesta.

De aceea este contraindicată utilizarea procainei în vederea reducerii acţiunii iritante locale a penicilinei. Această contraindicaţie este justificată atît în tratamentele de scurtă durată (pneumopatii acute, diferite infecţii acute), unde acţiunea iritantă locală nu este atît de supărătoare pentru bolnav, cît mai ales în tratamentele de lungă durată (endocardita lentă) unde este necesară menţinerea constantă a unor concentraţii sanguine eficiente de antibiotic.

Dacă acţiunea iritantă a penicilinei este prea puternică se va evita administrarea repetată a antibioticului în acelaşi loc; în acest sens se pot folosi masele musculare ale coapsei (muşchiul cvadriceps) şi muşchii deltoizi. Dacă administrarea concomitentă a unui anestezic local devine totuşi necesară în anumite situaţii, se va recurge la lidocaină (Xilina), care avînd structură amidică nu interferează cu metabolismul microbian.

LIDOCAINA
(Xilina, Xilocaina)

Relativ recent introdusă în terapeutică, ea este astăzi aproape la fel de mult utilizată ca şi procaina. Larga sa folosire se datoreşte acţiunii sale farmacodinamice şi lipsei efectelor secundare nedorite, la dozele folosite curent.

Lidocaina are acţiune de două ori mai puternică decît procaina, de durată mai lungă (3—5 ore), are stabilitate mare (este cel mai stabil anestezic local, rezistent la fierbere îndelungată), se resoarbe prin mucoase, fiind un foarte bun anestezic de suprafaţă.

Datorită faptului că este greu hidrolizabilă, ceea ce explică şi durata lungă a acţiunii anestezice, nu trebuie depăşite dozele şi concentraţiile terapeutice. Pentru aceasta se vor folosi soluţiile 0,25—1,5% pentru infiltraţii, 2—5% în oftalmologie şi 5—10% pentru anestezia de suprafaţă. Toxicitatea este proporţională cu doza; creşterea moderată

Scanned with OKEN Scanner

a dozelor peste cele terapeutice duce la creşterea toxicităţii generale de cîteva ori.

Lidocaina are foarte slabă acţiune vasodilatatoare ; de aceea poate fi utilizată şi singură pentru producerea anesteziei locale. În cazurile în care este necesară prelungirea acţiunii sale, se poate asocia cu o substanţă vasoconstrictoare (adrenalina este cea mai des utilizată în acest scop) ; prin această asociere ritmul de absorbţie şi toxicitate scad, iar durata acţiunii anestezice creşte cu pînă la 50%.

Lipsa efectelor secundare nedorite şi acţiunea anestezică locală superioară recomandă lidocaina ca un anestezic local de o deosebită valoare. În plus, structura sa chimică mult deosebită de a procainei, o indică în toate cazurile în care există sensibilizare la acest anestezic.

Semnalam faptul că în ultimul timp au fost descrise diferite *manifestări alergice* legate de utilizarea lidocainei, unele dintre ele mortale. Raritatea acestor accidente nu diminuează valoarea terapeutică a acestei substanţe. Se impune însă atenţie la persoanele cu manifestări alergice în antecedente, la care, pentru siguranţă, este bine să se efectueze intradermoreacţia la lidocaină.

Utilizate cu discernămînt, anestezicele locale folosite curent în terapeutica generală pot fi valorificate pe deplin. Criterii complexe de integrare a cazului, precum şi formularea individualizată a indicaţiei de administrare a preparatelor anestezice deschid un larg orizont terapeutic acestor substanţe şi facilitează o aplicare diferenţiată, care nu este ameninţată de a fi grevată de efecte secundare nedorite.

Scanned with OKEN Scanner

ACCIDENTE ALE MEDICAȚIEI IMUNOSUPRESIVE

DATE GENERALE

Imunosupresia — principiu terapeutic modern — a constituit o realizare importantă în tratamentul unor afecțiuni caracterizate printr-un polimorfism clinic, dar care recunosc un mecanism fiziopatologic comun, și anume un mecanism imunopatologic.

Imunitatea de transplant, clinica hipersensibilității imediate și întîrziate, bolile autoimune constituie nu numai aspecte teoretice deosebit de interesante de imunopatologie, dar și substratul unor aplicabilități practice, ca transplantul de organe sau tratamentul supresiv al răspunsului imun.

Mijloacele de suprimare a răspunsului imun sînt de ordin chirurgical — înlăturarea organelor cu rol important în procesul imunobiologic : splina, timusul—, radioterapic și medicamentos.

Medicația imunosupresivă este născută din medicația chimioterapică anticanceroasă. Ea constituie, practic, împreună cu corticoterapia și roentgenterapia — care nu vor fi tratate în acest capitol — principalele mijloace terapeutice folosite în vederea suprimării răspunsului imunologic.

Indicațiile terapeutice ale substanțelor imunosupresive se lărgesc tot mai mult. Numeroasele cercetări clinice și experimentale efectuate în această problemă au urmărit găsirea substanțelor cu cea mai bună maniabilitate, cu toxicitatea cea mai mică și cu capacitatea cea mai mare de a deprima răspunsul imunologic al organismului.

Cu tot numărul mare de cercetări, maniabilitatea acestor substanțe rămîne încă redusă, utilizarea lor comportă serioase riscuri, necesitînd o supraveghere atentă și severă a bolnavilor cărora li se administrează.

Dată fiind marea actualitate a problemei, în acest capitol vom expune unele date de farmacologie a substanțelor imunosupresive — strict necesare înțelegerii valorii terapeutice a fiecărei substanțe în parte — după care vom expune unele date privitoare la manifestările clinice imunopatologice care beneficiază de această medicație, în vederea explicării bazelor fiziopatologice și imunologice ale indicațiilor acestei medi-

Scanned with OKEN Scanner

cații. După expunerea efectelor secundare nedorite, este prezentată, sub aspect critic, valoarea practică a medicației imunosupresive.

STRUCTRURA CHIMICĂ. ACȚIUNE

Dintre toate modalitățile terapeutice de suprimare a răspunsului imun (roentgenterapie, splenectomie, corticoterapie etc.), medicația citostatică este cea mai accesibilă și cu cele mai reduse efecte nedorite.

Pentru aprecierea cît mai corectă a valorii terapeutice a acestui tip de medicație, este necesară o bună cunoaștere a mecanismului intim al acțiunii, în vederea alegerii substanței celei mai adecvate și stabilirii momentului optim al administrării sale.

Dintre substanțele citostatice, cele mai folosite în terapeutica modernă în scop imunosupresiv și care vor face obiectul prezentării noastre sînt agenții alkilanți, substanțele antimetabolice și, în mai mică măsură, actinomicinele.

1. **Agenții alkilanți.** Sînt substanțe chimice care au grupări beta-cloretil sau etilamină, grupări care în soluție apoasă se transformă prin ciclizare în grupări etilenimoniu. Gruparea etilenimoniu este înzestrată cu o foarte mare reactivitate, ea intrînd în reacție cu numeroși radicali (NH_2, SH, OH, COOH etc.).

În cazul substanțelor alkilante, folosite în medicină pentru acțiunea lor anticanceroasă și imunosupresivă, reacția de alkilare se face la una din grupările NH ale bazei purinice sau pirimidinice a nucleotidelor din constituția acizilor nucleici. Cu cît numărul de grupări active ale agentului alkilant este mai mare, cu atît capacitatea sa reactivă este mai mare, alkilînd mai multe grupări NH ale bazelor purinice sau pirimidinice ale aceluiași nucleotid sau ale altor acizi nucleici diferiți.

Cercetări moderne au scos în evidență reactivitatea diferită la agenți alkilanți atît a bazelor (purinice sau pirimidinice) din constituția acidului nucleic, cît și a poziției grupărilor active intrate în reacție cu substanța alkilantă respectivă. Studiindu-se reactivitatea diferitelor grupări active din componența acizilor nucleici, sub influența agenților alkilanți, s-a stabilit o ierarhizare a acestora (în ordine descrescîndă):

N-7-guanina-N-3-adenina-N-1-adenina-N-1-citozina-N-7-adenina.

Alkilarea unei grupări NH_2 a unei baze purinice sau pirimidinice din structura acizilor nucleici are două efecte biochimice:

— legarea bazei respective cu substanța alkilantă, producîndu-se astfel alkil-baze în poziția respectivă (7-alkil-guanina, 7-alkil-adenina, 1-alkil-citozina etc.);

— ruperea lanțului structural în cazul nucleotidului după pierderea bazei sau ruperea legăturii pentoză-acid fosforic.

Rezultatul acestor reacții biochimice este distrugerea ADN, cu consecința morfofuncțională — oprirea mitozelor. Studii aprofundate cu substanțe alkilante marcate au dovedit interesarea mult mai mare a ADN în reacțiile de alkilare, decît a ARN.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele alkilante utilizate în terapeutică pentru acţiunea imunosupresivă, ca şi pentru acţiunea citostatică de altfel, sînt împărţite, după structura chimică de bază, în trei grupe :

Derivaţi de beta-cloretilamine. Aceştia derivă din azotiperită, radicalul alkil fiind reprezentat de gruparea etilenimoniu. Din această grupă face parte : ciclofosfamida (Endoxan, Cytoxan, Clafen), clorambucilul (Cloraminofen, Leukeran), oxiazotiperita (Nitromin), melfalanul (Sarcolizina, Alkeran).

Amina terţiară din structura derivaţilor beta-cloretilaminei este slab reactivă, însă în mediul apos umoral se ciclizează, trecînd în gruparea etilenimoniu, foarte reactivă.

Derivaţii de etilenimină. Aceştia îşi exercită acţiunea datorită unui radical care, în mediu uşor acid, se transformă în gruparea activă — etilinimoniu (ca şi derivaţii din clasa precedentă). Din această clasă fac parte tretamina (TEM), trietilenfosforamida (TEPA) şi trietilentiofosforamida (TIO-TEPA), inprocona (E 39). Datorită acţiunii lor reduse sînt practic folosiţi numai în tratamentul unor hemopatii maligne şi aproape de loc ca imunosupresive.

Derivaţi metan-sulfonil-esteri, la care radicalul alkil este reprezentat de un ester al acidului metil-sulfonic. Din această grupă se utilizează atît ca imunosupresiv, cît şi ca citostatic busulfanul (Mileran, Citosulfan).

2. **Antimetabolicele.** Substanţele imunosupresive intervin în lanţul complex al sintezei acizilor nucleici la diferite niveluri, în general influenţînd fie sinteza bazelor purinice sau pirimidinice, fie formarea nucleozidelor sau nucleotidelor.

În general, substanţele care inhibă această sinteză sînt structural apropiate de produşii fiziologici, cu care intră în competiţie în diferite reacţii enzimatice ale acestora, conferind un fals material de sinteză pentru acizii nucleici (antimetaboliţi), care va produce importante perturbări metabolice.

Antimetabolicele inhibă în competiţie cu metaboliţii normali în reacţiile biochimice care se produc la nivelul sistemelor enzimatice apropiate. Această inhibiţie este de durată mai mică sau mai mare, în funcţie de cantitatea de metabolit existentă şi de afinitatea antimetabolitului faţă de enzimă.

Astfel, în cazul în care afinitatea antimetabolitului pentru enzimă este egală cu a metabolitului, această inhibiţie va fi de scurtă durată, excesul de metabolit putînd învinge inhibiţia. Cînd afinitatea antimetabolitului (cum este cazul ametopterinei) este mai mare pentru enzimă decît metabolitul natural, inhibiţia realizată de combinarea antimetabolitului cu enzima este ireversibilă.

Structura chimică a celor doi acizi nucleici — ADN şi ARN — este foarte apropiată, ei fiind formaţi din aceeaşi bază purinică — adenina, guanina) şi o bază pirimidinică (citozina, comună celor doi, şi una diferită : timina, pentru ADN şi uracilul pentru ARN), o pentoză (riboza, pentru ARN şi dezoxiriboza pentru ADN) şi o moleculă de acid fosforic.

Scanned with OKEN Scanner

Sinteza acizilor nucleici poate fi interferată la diferite niveluri, astfel :

— sinteza bazelor purinice sau pirimidinice (aceasta făcîndu-se din precursori simpli : CO_2, amoniu, radicali formil şi glicină) ;

— unirea acestor baze cu pentoza, formînd nucleozidul ;

— unirea nucleozidului cu acidul fosforic, cu formarea nucleotidului, prin a căror polimerizare iau naştere acizii nucleici.

Structura parţial diferită a celor doi acizi nucleici permite înţelegerea unor aspecte aparent greu de interpretat, ca de exemplu acţiunea inhibitorie specifică a 5-fluor-uracilului asupra ARN, fără să afecteze de loc sinteza ADN (fluor-uracilul este antagonist al uracilului, care intră numai în componenţa ARN).

Mecanismul acţiunii substanţelor imunosupresive este complex şi deosebit pentru diferite substanţe. Majoritatea acestor substanţe acţionează asupra sintezei acizilor nucleici fie în faza I (sinteza bazei purinice sau pirimidinice), fie în faza a II-a (formarea nucleozidului, a nucleotidului şi polimerizarea acestora). Puţine dintre imunosupresive (ca de exemplu actinomicina) acţionează blocînd transmiterea codului ADN-ARN mesager.

În etapa I a sintezei bazei respective, rolul important îl are acidul folic, antagoniştii săi (aminopterina, ametopterina) avînd capacitatea de a reduce foarte mult sinteza acestor baze.

În cazul folosirii antifolicelor, inhibiţia sintezei acizilor nucleici este nespecifică, interesînd în egală măsură atît ADN, cît şi ARN ; prin administrarea analogilor purinici sau pirimidinici se va putea influenţa în mod selectiv sinteza unuia dintre cei doi acizi nucleici.

Influenţarea sintezei nucleozidelor şi nucleotidelor se poate face prin antagonişti purinici şi pirimidinici. Faptul că bazele purinice sînt bogat reprezentate în ambii acizi nucleici, explică şi larga utilizare clinică a antimetaboliţilor antagonişti ai purinei, în comparaţie cu cei ai pirimidiniei, atît în tratamentul hemopatiilor maligne, cît şi pentru suprimarea răspunsului imun.

Aceste substanţe se utilizează în terapeutică numai în cazul în care, ca răspuns la diferiţi factori de mediu (radiaţii, infecţii, reacţii antigen-anticorp), s-au produs devieri de la normal ale metabolismului, fie că este vorba de producerea în exces a elementelor figurate ale sîngelui (leucoze, eritremii, trombocitemii), fie că se produc reacţii noi, străine pînă atunci organismului (bolile prin autoagresiune).

Aceşti antimetaboliţi se comportă fie ca antipurine, fie ca antipirimidine, după cum intră în competiţie cu purinele sau cu pirimidinele, sau cu precursorii lor în sinteza acizilor.

a) *Antagoniştii acidului folic.* Acidul folic participă în prima fază a formării acizilor nucleici, şi anume în sinteza bazelor, atît a celor purinice, cît şi a celor pirimidinice. În sinteza purinei el participă în calitate de catalizator al încorporării C_8 în nucleul purinic, iar în metabolismul pirimidinei intervine în faza de metilare a acidului uridilic şi de transformare a sa în acid timidilic.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul folic poate fi înlocuit în reacțiile enzimatice în care participă, printr-un mecanism competitiv, de către substanțe cu structură chimică asemănătoare, dar care au în poziția 4 un radical amino. Dintre acestea, cele mai utilizate sînt aminopterina și ametopterina (Metotrexat). Astfel, antimetabolicele de tip antifolic inhibă sinteza acizilor nucleici în faza inițială de sinteză a bazelor, ele avînd o acțiune mixtă, comportîndu-se atît ca antipurine, cît și ca antipirimidine.

b) *Analogii purinici* sînt substanțe strîns înrudite cu adenina, care au caracteristică gruparea SH în poziția 6 a nucleului purinic; această minimă modificare structurală este responsabilă de acțiunea de interferare a grupelor sulfhidril ale celulelor.

Dintre aceștia mai importanți sînt: 6-mercaptopurina (6-MP, Purinethol) și precursorul său imidazolic, azatiopurina (Azatioprine, Imuran, Imurel). Alți derivați ai 6-MP utilizați mai mult experimental decît clinic sînt derivați tiopurinici: 6-metil-6-MP, 9-butil-6-MP, 2-amino-6-MP (tioguanină).

c) *Analogii pirimidinici* sînt derivați halogenați în poziția 5 ai uracilului. Aceasta fiind baza pirimidinică a ARN, toți acești derivați vor interfera specific sinteza acestui acid nucleic. Se folosesc mai ales în cercetările de bacteriologie și în culturile de țesuturi, în cazurile în care există necesitatea interferării numai a sintezei ARN, fără alterarea metabolismului ADN.

Se folosesc din acest grup 5-fluor-uracilul, 5-brom-uracilul; mai puțin utilizați sînt derivații 2-dezoxiuridinei: 5-brom-2-dezoxiuridina și 5-iod-2-dezoxiuridina.

3. Antibiotice citostatice și imunosupresive.

Actinomicinele sînt un grup de cromopeptide produse de actinomicete, descoperite în 1940 de către Waksman și Woodruff.

Ele sînt formate dintr-o grupare comună cromoforă fenoxazonică și un lanț polipeptidic, format din 8—10 aminoacizi. Diferitele actinomicine — specificate prin litere — se deosebesc între ele prin secvența aminoacizilor. Pînă acum sînt cunoscute următoarele actinomicine: A — extrasă din *streptomices (actinomices) antibioticus*, C — cu 3 reprezentanți C_1-C_2-C_3 extrase din *streptomices melanochromogenes)*, Aurantina din *actinomices aurantiacus*.

Acțiunea imunosupresivă a actinomicinelor se exercită prin două mecanisme și anume:

a) *Inhibiția sintezei acizilor nucleici.* O serie de date experimentale și cercetări efectuate pe culturi de țesuturi pledează pentru acțiunea actinomicinelor în sinteza acizilor nucleici în faza imediat următoare sintezei ADN, și anume inhibînd specific formarea de ARN, pe care o dirijează ADN și anume:

— sinteza de ARN este de 10—12 ori mai sensibilă la acțiunea actinomicinelor decît ADN. În mod corespunzător, este crescută activitatea ARN-polimerazei, în comparație cu a ADN-polimerazei;

— cercetările urmărind încorporarea H_3-leucinei în proteine în absența și în prezența actinomicinelor au evidențiat că actinomicinele opresc imediat sinteza de ARN, o influențează foarte puțin pe cea a

Scanned with OKEN Scanner

ADN şi inhibă, după o perioadă de latenţă, sinteza proteinelor. Mecanismul intim al acestei acţiuni este legat de cuplarea actinomicinei cu grupările guaninice ale ADN, avînd ca urmare inhibarea formării de ARN, dirijată de ADN.

Inhibiţia sintezei de ARN produsă de actinomicine este competitivă şi poate fi neutralizată prin exces de ADN.

Resturile guaninice sînt necesare pentru a lega actinomicina de guanină şi dezoxiguanină. Aceşti compuşi purinici produc în soluţiile de actinomicină aceleaşi modificări spectrale ca şi ADN. S-a stabilit chiar o scară a intensităţii acţiunii compuşilor purinici asupra curbelor spectrale ale soluţiilor de actinomicină. În ordine descrescîndă, ea ar fi : dezoxiguanozina — guanozina — adenina — acidul adenozinmonofosforic — acidul adenozindifosforic — acidul adenozintrifosforic — adenozina — dezoxiadenozina. Bazele pirimidinice normale, nucleozidele, inozina şi xantozina sînt inactive din acest punct de vedere.

Actinomicina D întîrzie dezvoltarea fazei de inducţie a sintezei anticorpilor, fără a afecta producţia totală de anticorpi, prin inhibarea sintezei de ARN-mesager, dependentă de ADN în cursul fazei de inducţie a formării anticorpilor.

Aşadar, acţiunea imunosupresivă a actinomicinelor pare legată de efectul acestora asupra ARN-mesager, şi nu asupra altor forme stabile de ARN citoplasmatic.

b) *Inhibiţia sintezei proteinelor* pare să fie secundară acţiunii asupra acizilor nucleici. Inhibiţia sintezei proteice produsă de actinomicine nu este imediată, în timp ce sinteza ARN este foarte rapid inhibată. Această inhibiţie poate fi înlăturată prin adaos de fracţiuni de ARN, care conţin probabil ARN-mesager sau prin adaos de poliguanilat sau poliuridilat.

EFECTE SECUNDARE NEDORITE

Efectele secundare nedorite ale medicaţiei imunosupresive reprezintă fie exagerarea acţiunii principale — citostatică —, acţiune care se exercită asupra tuturor ţesuturilor şi celulelor cu activitate proliferativă intensă, fie a acţiunii particulare, specifice fiecărei substanţe. Pînă în prezent nu s-a putut realiza creşterea electivităţii substanţelor citostatice pentru anumite celule sau ţesuturi. Efectele secundare nedorite constituie, de foarte multe ori, un impediment serios în utilizarea terapeutică a acestor substanţe, atît în scop imunosupresiv, cît şi antineoplazic.

Printre cele mai importante efecte secundare ale acestei medicaţii se numără cele hematologice, digestive, iritative, hepatice, enzimatice şi endocrine.

Manifestările hematologice constituie accidente de temut în cursul terapiei cu substanţe citostatice. Ele reprezintă exagerarea acţiunii principale a acestor substanţe, scăderea numărului elementelor figurate constituind, pînă la un punct, efectul dorit. Reducerea în continuare a

Scanned with OKEN Scanner

acestor elemente sub anumite valori reprezintă semne de supradozare a medicației, fapt care impune, în unele cazuri, pe lîngă suprimarea tratamentului, și o medicație adecvată.

Accidentele hematologice pot interesa una sau mai multe serii de elemente figurate, cu aceeași intensitate sau în grade diferite, ceea ce creează uneori probleme dificile de tratament. În cazuri grave interesarea hematologică este generală și de intensitate mare, deprimarea medulară putînd merge pînă la aplazie medulară.

Leucopenia este frecvent întîlnită în timpul tratamentului cu preparate citostatice. Indiferent de indicația clinică a acestor substanțe (imunosupresivă, citostatică), numărul de leucocite din sîngele circulant constituie un criteriu de apreciere atît al eficacității substanței respective, cît și al supradozării. Scăderea sub anumite limite, în general 3 000—4 000 de elemente/mm^3 constituie un pericol pentru bolnav, deoarece dat fiind mecanismul de acțiune al substanțelor citostatice, acestea continuă să-și exercite acțiunea timp de încă 1—2 săptămîni după întreruperea tratamentului. De aceea este absolut necesară urmărirea periodică, la 3—4 zile, a tabloului sanguin periferic pentru aprecierea momentului optim de întrerupere a tratamentului.

Interferarea metabolismului acizilor nucleici de către citostatice are ca urmare un defect al sintezei proteinelor și, în consecință, reducerea capacității de regenerare a elementelor figurate. Cum leucocitele sînt elementele cu capacitatea cea mai mare de regenerare, ele vor fi primele și în măsura cea mai mare afectate de această medicație (durata vieții leucocitelor este de cîteva zile pînă la o săptămînă, față de a hematiilor, care este de 3—4 luni). După 10—14 zile de tratament, efectul citopenic este maxim, măduva hematoformatoare fiind caracterizată, în acest moment, prin hiporegenerare celulară, în special pe seria albă. Reducerea dozei de citostatic permite menținerea unui anumit grad de hiporegenerare medulară, util și dorit în multe situații patologice. În plus, această medicație are capacitatea de a aduce la/spre normal filiația elementelor seriei albe, dereglată prin diferiți factori care în condițiile actuale scapă posibilităților noastre de cercetare. Astfel, în leucoze permite revenirea la/spre normal a procesului de maturație și diviziune celulară, în sensul că leucopoieza se desfășoară conform etapelor fiziologice cunoscute : mieloblast-promielocit-mielocit-metamielocit-granulocit. În leucoze se produce o multiplicare a celulelor cap de serie, filiația fiind predominant orizontală (mieloblast-2 mieloblași, limfoblast-2 limfoblași etc.).

Anemia este mai rar întîlnită decît leucopenia. Totuși, de cele mai multe ori, se constată scăderi moderate ale numărului de hematii, dar fără răsunet asupra economiei generale a organismului.

După întreruperea tratamentului, numărul de hematii revine la normal.

De remarcat faptul că după utilizarea substanțelor antifolice se poate produce inhibarea proliferării elementelor tinere din seria roșie, cu apariția unor celule cu aspect megaloblastic. După întreruperea tratamentului, revenirea la aspectul hematologic normal are loc după 2—3

Scanned with OKEN Scanner

săptămîni ; dacă se administrează acid folic (5—10 mg/zi), revenirea la normal se face într-un timp mult mai scurt.

Trombocitopenia este de asemenea rar întîlnită în cursul tratamentului imunosupresiv şi mai frecvent în tratamentele antineoplazice. Ea se manifestă clinic printr-un sindrom purpuric, la instalarea căruia participă şi un grad de hiperheparinemie, care se constată mai ales în cursul administrării derivaţilor de azotipiritâ. Cel mai frecvent se produce trombocitopenie după administrarea de busulfon.

Întrucît nu comportă gravitate deosebită, nu necesită tratament special. După întreruperea administrării citostaticelor, sindromul hemoragic dispare, iar numărul trombocitelor se normalizează.

În cazuri grave se produce deprimare medulară importantă, cu aplazie medulară. Suprimarea tratamentului citostatic, administrarea de antibiotice şi transfuziile de sînge sînt absolut necesare.

Manifestările digestive sînt relativ frecvent întîlnite în cursul tratamentului cu substanţe citostatice. Intensitatea lor este în funcţie de durata tratamentului şi de doza totală sau pe cură. Unele dintre aceste efecte secundare nedorite se datoresc acţiunii iritante locale sau stimulării unor centri nervoşi, iar altele sînt expresia acţiunii substanţei asupra epiteliului tubului digestiv.

Greţurile şi vărsăturile apar în frecvenţă destul de mare, fiind observate în mod curent. Ele se produc fie de la început, fie după un timp de la începerea tratamentului. În cazul în care se foloseşte calea orală, ele apar după 1—3 săptămîni şi sînt de mică intensitate, în aşa fel încît nu obligă niciodată la întreruperea tratamentului. De cele mai multe ori însă, administrarea parenterală şi în special i.v. (derivaţii de azotiperită) produce vărsături la scurt timp după injectare (de la cîteva minute pînă la cîteva ore), care durează 3—5 ore şi reapar la o nouă administrare a substanţei. De cele mai multe ori însă, după încetarea vărsăturilor persistă greţurile şi *anorexia* încă 12—24 de ore, fapt care îngreunează alimentarea bolnavului. În general, intensitatea şi durata vărsăturilor sînt proporţionale cu doza, în cazul administrării parenterale şi cu durata tratamentului, în cazul utilizării căii orale, aceasta din urmă producînd mult mai frecvent anorexie.

Mecanismul de producere a greţurilor şi vărsăturilor este complex : iritaţia locală produsă de aceste substanţe asupra mucoasei gastrice şi acţiunea stimulantă asupra centrului bulbar al vomei. În administrarea orală a substanţelor citostatice predomină acţiunea iritantă digestivă, care este de intensitate mică, însă de durată mai lungă ; în administrarea parenterală predomină acţiunea centrală a acestora.

În vederea evitării acestor efecte nedorite este recomandabil ca înainte de administrarea parenterală a citostaticelor să se administreze bolnavului substanţe cu acţiune deprimantă asupra centrului vomei (proclorperazină = Emetiral, Stemetil, metoclopramidă = Primperan, clorpromazină = Clordelazin, Largactil) sau substanţe deprimante ale sistemului nervos central, de preferinţă barbiturice cu acţiune de scurtă durată. Pentru cazurile în care substanţele citostatice se administrează oral, folosirea de sedative (fenobarbital, Dormital, Ciclobarbital, Romer-

Scanned with OKEN Scanner

gan) în doze mici, fracționate, repartizate la interval de 4—6 ore, poate diminua pînă la dispariție atît grețurile și vărsăturile, cît mai ales anorexia, care uneori poate fi foarte supărătoare.

Diareea este întîlnită mai ales după tratamentele de lungă durată și cu doze mari de citostatice. Ea apare în general după 2—3 săptămîni de la începerea administrării substanței, însă poate surveni și după primele administrări parenterale. La început se produce accelerarea tranzitului intestinal, cu apariția de scaune frecvente, moi, fără modificări de culoare ; dacă durează mai mult timp se poate produce pierdere ponderală importantă. De cele mai multe ori, dacă nu se suprimă tratamentul, diareea ia aspect hemoragic, iar starea generală se agravează. Fie că diareea constituie indiciul unei grave carențe de acid folic (în cazul folosirii antagoniștilor acidului folic), fie că este expresia inhibării regenerării epiteliului digestiv produsă de oricare dintre substanțele citostatice, în cazul continuării tratamentului se poate ajunge la enterită hemoragică descuamativă. În aceste condiții se pot produce foarte ușor perforații intestinale și infecții, care sînt de regulă letale.

Examenul histopatologic al mucoasei intestinale pune în evidență, în fazele incipiente, intumescență și vascuolizarea citoplasmei, cu hipertrofia celulelor mucoase ale intestinului, reducerea mitozelor ; în faze mai avansate se constată picnoze, apariția de nuclei atipici, congestia și dilatarea capilarelor, dezintegrarea și descuamarea celulelor epiteliale, trecerea plasmei în lumenul intestinal și infiltrație leucocitară a submucoasei. În final se produce denudarea epiteliului intestinal, ceea ce realizează un tablou clinic de enterită gravă hemoragică descuamativă.

Mecanismul de producere a diareei și a leziunilor mucoasei intestinale este comun cu al acțiunii citostatice propriu-zise și anume, interferarea sintezei acizilor nucleici și a materialului protеic legat de aceștia. Cum electivitatea acțiunii substanțelor citostatice este foarte mică, ele își exercită acțiunea toxică asupra celulelor tumorale, cît și asupra celulelor și țesuturilor organismului, care sînt caracterizate prin activitate proliferativă intensă. Epiteliul digestiv, fiind un țesut cu capacitate foarte mare de regenerare, va fi interesat aproape în toate cazurile în care se folosesc doze mari de citostatice sau se administrează timp îndelungat.

Dată fiind gravitatea leziunilor digestive, ca și lipsa unei medicații capabile să neutralizeze acest efect secundar nedorit al medicației citostatice, se impune o atentă urmărire a bolnavilor care primesc acest tratament și suprimarea sa atunci cînd tulburările sînt importante.

Deoarece aceste accidente se produc mai ales după utilizarea antagoniștilor acidului folic (aminopterină, ametopterină = Metotrexat), dar nu exclusiv, se recomandă în aceste cazuri administrarea de acid folic în doze mari, 10—20 mg/zi, sau a derivaților săi. În acest sens se poate folosi cu succes Leucovorin (acid formil-tetrahidro-pteroil-glutamic) în doză de 30—36 mg/zi, repartizată în prize egale de 6—9 mg, administrate la 4—6 ore interval, în injecții i.m.

Chiar în cazurile în care tulburările digestive au fost produse de alte citostatice decît substanțele antifolice, este indicată administrarea

Scanned with OKEN Scanner

de acid folic sau derivaţi ai acestuia, deoarece permite revenirea la normal în timp mai scurt.

În orice caz, suprimarea tratamentului citostatic este necesară, reluarea administrării substanţei respective fiind condiţionată de aprecierea avantajelor faţă de riscurile acestei medicaţii.

Stomatita, faringita, esofagita, gastrita apar mult mai rar decît enterita şi sînt de intensitate mai mică. Uneori însă ele pot reproduce aceleaşi modificări histopatologice ca şi mucoasa intestinală, cu manifestări hemoragice; cele mai grave sînt cele gastrice, care pot duce la declanşarea hemoragiilor digestive superioare şi chiar a perforaţiilor gastrice.

Frecvenţa cea mai mare a acestor manifestări este constatată tot după tratamentele cu antagonişti ai acidului folic, iar răspunsul la administrarea de acid folic este la fel de prompt ca şi în cazul enteritei. De asemenea, mecanismul de producere este acelaşi ca şi al tulburărilor intestinale.

Acţiunea iritantă locală este întîlnită la derivaţii de azotiperită destul de frecvent, ca şi la ceilalţi derivaţi din grupa alkilanţilor, de altfel, şi mai rar la celelalte grupe de substanţe citostatice. Ea se exprimă prin manifestări iritative ale tegumentelor (cînd acestea vin în contact cu substanţa ca atare sau în soluţie), ale endovenei (în cazul administrării i.v.) şi ale seroaselor (în cazul utilizării acestei căi).

Acţiunea iritantă asupra pielii a fost descrisă încă înaintea acţiunii citostatice, fapt pentru care a fost folosită azotiperita ca substanţă vezicantă în timpul primului război mondial. Contactul pielii cu pulbere sau soluţii concentrate de azotiperită este urmat, la scurt timp, de o reacţie vezicantă locală. Soluţiile diluate nu produc iritaţia pielii, însă atingerea accidentală a conjunctivelor bulbare cu mîinile care au manipulat azotiperită produce reacţii iritative locale foarte puternice: hiperemie şi edem conjunctival (chemosis), hipersecreţie lacrimală (epiforă), jenă la clipit. În cazul în care s-a produs iritaţie conjunctivală, se practică spălături abundente cu apă, în vederea îndepărtării toxicului de pe suprafaţa conjunctivei bulbare şi palpebrale.

Inhalarea de vapori de azotiperită produce iritaţia mucoasei aparatului respirator, care se manifestă clinic prin accese de tuse iniţial uscată, iar după o perioadă de 1—2 ore, tusea devine productivă, eliminîndu-se o spută sero-mucoasă; aceasta, ca urmare a acţiunii iritante pe care substanţa o exercită asupra glandelor secretorii ale mucoasei respiratorii.

Acţiunea iritantă asupra endovenei este evidentă atunci cînd se folosesc soluţii concentrate de citostatice; acţiunea iritantă este mai puternică în cazul azotiperitei decît al celorlalte citostatice care se administrează i.v. (ciclofosfamida=Clafen, Endoxan, TEPA şi TioTEPA). În timpul introducerii substanţei, mai ales dacă aceasta se injectează repede, bolnavii pot avea dureri şi senzaţia de arsuri pe traiectul venei respective, care durează încă un timp după administrare. Alteori, iritaţia este atît de puternică, încît poate duce la tromboflebite (ale venelor în care s-a introdus citostaticul). Pentru refacerea venei respective este

Scanned with OKEN Scanner

necesar un repaos de 3—4 săptămîni pînă la o nouă administrare. Evoluţia accidentelor tromboflebitice este în general benignă, ele rezolvîndu-se spontan la 1—2 săptămîni ; rareori este necesar un tratament antiinflamator nespecific pentru stimularea procesului de vindecare.

Introducerea paravenoasă a citostaticelor care se administrează pe cale i.v. produce iritaţie puternică a ţesutului subcutanat, reacţii locale grave, caracterizate prin dureri intense, indurarea ţesuturilor moi din vecinătate, tumefiere locală şi, în cazuri grave, necroză cu ulceraţii. Dacă s-a produs acest accident, pe lîngă aplicarea locală de gheaţă şi, eventual, un anestezic (xilină, procainā), se va administra soluţie clorurosodică izotonică în vederea reducerii concentraţiei locale a citostaticelor. Este recomandabil, de asemenea, să se administreze local o substanţă care să aibă în constituţia sa un ion cu mare capacitate reactivă, care să intre în reacţie cu azotiperita sau cu derivaţii săi, protejînd astfel ţesuturile din vecinătate. În acest sens, se foloseşte tiosulfatul de sodiu în soluţie izotonică (0,11 M) care, datorită radicalului tiol, intră uşor în reacţie cu citostaticul aflat în ţesutul paravenos.

Acţiunea iritantă asupra seroaselor este de asemenea importantă şi trebuie avută în vedere în toate cazurile în care se recurge la administrarea în diferite cavităţi (pleurală, peritoneală etc.) a citostaticelor. Pe lîngă diluarea dozei respective într-o cantitate mare de solvent (20—100 ml), este recomandabil ca în prealabil să se introducă în cavitate un anestezic local (procainā, xilină), pentru reducerea la minimum a iritaţiei seroasei respective.

Manifestările hepatice sînt întîlnite cu frecvenţă variabilă în cursul tratamentului imunosupresiv cu substanţe citostatice. Ele sînt nespecifice şi constau în : astenie fizică şi intelectuală, dureri în hipocondrul drept, coloraţie subicterică sau icterică a tegumentelor şi mucoaselor. Examenul obiectiv evidenţiază uneori hepatomegalie, o lamă de ascită, iar explorările funcţionale hepatice atestă existenţa unei activităţi transaminazice şi fosfatazice crescute a serului. În cazurile grave se poate constata un tablou biologic de citoliză hepatică, tablou care concordă cu datele histopatologice care arată existenţa necrozelor celulare situate în special centrobulbar. În general, modificările enzimatice care se constată în cursul tratamentului cu substanţe citostatice sînt nespecifice ; uneori constatarea acestor modificări este pusă pe seama exclusivă a afectării hepatice, ceea ce poate duce la interpretări eronate.

Cercetarea modificărilor histopatologice apărute la nivelul ficatului după administrarea substanţelor citostatice atît experimental, la animal, cît şi clinic, au evidenţiat o serie de aspecte interesante şi cu aplicabilitate practică imediată.

Schematizînd modificările histopatologice hepatice care apar sub influenţa tratamentului cu substanţe citostatice în doze medii, timp îndelungat (zilnic, perioade de 2—3 luni consecutiv), se constată :

— moderată încărcare grasă, difuză după tratament cu melfalan, busulfan şi clorambucil ;

— reacţie moderată cu celule rotunde în spaţiul port în timpul tratamentului cu 6-mercaptopurină.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea ciclofosfamidei produce modificări histopatologice hepatice importante, mergînd de la încărcare grasă pînă la necroze celulare. Leziunile de încărcare și degenerescență grasă sînt vizibile pe suprafețe întinse, începînd centrolobular și evoluînd centrifug pînă aproape de periferia lobulilor.

Aceste modificări evoluează concomitent cu stază intertrabeculară. În unele cazuri, în zonele centrolobulare leziunile sînt foarte întinse, ajungînd pînă la necroze celulare.

Caracteristicile efectului hepatotoxic al ciclofosfamidei sînt următoarele :

— apariția modificărilor hepatocelulare începînd după două săptămîni de tratament ;

— evoluția progresivă a leziunilor ;

— existența unui paralelism între intensitatea leziunilor și durata tratamentului.

Din punct de vedere al hepatotoxicității, sub aspect histopatologic, substanțele citostatice folosite curent ca imunosupresive se împart în două grupe :

1. Melfalanul, 6-mercaptopurina, bulsufanul și clorambucilul produc leziuni distrofice de intensitate moderată, care apar după 2—3 săptămîni de tratament și care dispar după alte două săptămîni, chiar în condițiile continuării tratamentului.

2. Ciclofosfamida, cu acțiune hepatotoxică marcată, efect care apare după 2 săptămîni de tratament și se accentuează progresiv pe măsura continuării tratamentului.

Staza intertrabeculară constituie una dintre condițiile fiziopatologice de producere a icterului în cursul tratamentului cu citostatice.

Neconcordanța rezultatelor diferiților autori care relevă ciclofosfamida drept cel mai puternic hepatotoxic, față de cele care acordă acest atribut antimetabolicelor, poate fi pusă în legătură cu dozele utilizate de diferiți cercetători. În acest sens, este important de remarcat faptul că, în ultimul timp, posologia citostaticelor s-a modificat foarte mult, atît în ceea ce privește doza zilnică, cît și cea totală (sau pe cură). Astfel, asistăm la creșterea considerabilă a dozelor citostaticelor folosite atît în scop imunosupresiv, cît și în vederea reducerii la/spre normal a filiației elementelor din seria albă (în special cea granulocitară) în cazul leucozelor.

Evoluția manifestărilor hepatice este în general favorabilă ; manifestările clinice subiective și obiective diminuează și apoi dispar, chiar în condițiile continuării tratamentului.

S-au citat cazuri rare în care după suprimarea administrării substanțelor citostatice icterul și modificările histopatologice au evoluat în continuare pînă la fibroză hepatică.

Mecanismul de producere a alterărilor morfofuncționale hepatice în cursul tratamentului cu substanțe citostatice nu este încă lămurit. S-au emis ipoteze care consideră că este vorba de acțiunea hepatotoxică

Scanned with OKEN Scanner

directă a acestor substanţe, de un proces de sensibilizare (fapt pentru care pledează eozinofilia care însoţeşte frecvent aceste modificări) sau de tulburări metabolice enzimatice.

Ca rezultat al cercetărilor privind toxicitatea citostaticelor, în special cea hepatocelulară, se impune mult discernămînt în administrarea lor în scop imunosupresiv, mai ales atunci cînd conflictul antigen-anticorp se produce la nivelul celulei hepatice (hepatita lupoidă, ciroza biliară primitivă etc.). De asemenea, trebuie să se ţină seama de acest efect secundar nedorit al medicaţiei imunosupresive în toate celelalte situaţii în care efectul hepatotoxic se poate manifesta pe un ficat anterior indemn, în condiţiile administrării de lungă durată.

Acţiunea hepatotoxică a substanţelor citostatice utilizate curent în clinică pentru efectul imunosupresiv, aşa cum reiese din numeroasele date clinice şi experimentale, comportă cîteva aspecte care considerăm că necesită să reţină atenţia atît a cercetătorilor, cît şi a practicienilor.

Acţiunea hepatotoxică constituie un efect secundar nedorit al medicaţiei imunosupresive, care limitează în mare parte indicaţiile şi, mai ales, durata tratamentului în diferitele situaţii patologice. În aprecierea corectă a importanţei acestui efect secundar trebuie să se ţină seama de faptul că datele obţinute experimental, la animale, nu pot fi transpuse întrutotul în patologia umană, existînd particularităţi de reacţie de la o specie de animal la alta şi — fapt mai important — de la animale la om. Astfel, substanţe medicamentoase tolerate la animale în doze mari şi timp îndelungat pot produce la om efecte toxice importante, care le limitează mult indicaţiile, şi invers.

Este foarte probabil că din această ultimă eventualitate fac pare şi substanţele imunosupresive a căror acţiune hepatotoxică nu constituie un obstacol absolut în utilizarea lor terapeutică, aşa cum a demonstrat practica clinică. Toleranţa bună a medicaţiei imunosupresive în administrarea de lungă durată la bolnavi cu capacitatea funcţională hepatică normală, ca şi la cei cu alterări hepatice de diferite grade, a dovedit că în ce priveşte hepatotoxicitatea, datele obţinute la animal nu se suprapun întrutotul la om.

De asemenea, în utilizarea clinică a imunosupresivelor trebuie să se ţină seama şi de faptul că acest tip de medicaţie reprezintă o *medicaţie de excepţie,* la care se face apel în cazurile în care medicaţia clasică s-a dovedit inoperantă.

Tulburări enzimatice sînt constant întîlnite în cursul tratamentului cu substanţe citostatice ; cum de cele mai multe ori ele rămîn fără expresie clinică, pot trece uşor neobservate.

Substanţele citostatice folosite curent pentru acţiunea lor imunosupresivă şi în special agenţii alkilanţi produc modificări importante la nivelul organitelor celulare extranucleare, dintre care cele mai importante sînt acelea mitocondriale. Aici sînt localizate sistemele enzimatice oxidative, responsabile de producerea de energie necesară vieţii celulei. Metabolismul neucleoproteinelor este strîns legat de energia sistemelor mitocondriale, acestea furnizînd energia necesară aranjării aminoacizilor

Scanned with OKEN Scanner

în lanțuri polipeptidice. Scăderea concentrației de DPN, duce la scăderea proceselor de fosforilare oxidativă mitocondrială, la diminuarea cantității de ATP și, ca urmare, a reacțiilor endergonice celulare, dintre care principală este sinteza proteinelor.

Cercetările histochimice și enzimologice efectuate asupra influențării concentrației enzimatice celulare în timpul tratamentului cu substanțe alkilante au fost îndreptate mai mult asupra țesuturilor tumorale, constituind un test al eficacității acestora. Ulterior, cercetările s-au extins și asupra țesuturilor și celulelor normale, obținîndu-se o serie de date valoroase, atît pentru cercetarea fundamentală, cît și cu aplicabilitatea practică. Astfel s-a constatat că nucleotidele pirimidinice, în special NAD (codehidraza I) și NADP (codehidraza II), sînt factori coezimatici esențiali care intervin în majoritatea proceselor de oxidare prin dehidrogenare, atît în lanțul glicolitic anaerob, cît și în cele ale oxidărilor aerobe.

De asemenea, cercetările au dus la constatarea că numeroase enzime celulare sînt dependente de sistemul NAD-NADP. Enzime ca : lacticodehidraza, gliceraldehid-fosfatdehidrogenaza, glutamicdehidrogenaza, malicodehidrogenaza sînt NAD-dependente, iar altele ca : dehidrogenaza izocitrică, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, glutation-reductaza sînt NADP-dependente.

Dozările activității enzimatice, ca și cele asupra concentrației plasmatice, au arătat că nivelul sanguin normal al NAD este în medie 19,2 micrograme/ml sînge, cu variații între 16 și 22 micrograme/ml sînge. Sub influența tratamentului cu agenți alkilanți (Endoxan și E 39) concentrația sanguină a NAD scade simțitor, ajungînd, în cazul dozelor mari și prelungite de citostatic, pînă la valorile critice, și uneori sub acestea. Se consideră ca valori critice — dincolo de care apar reacții leucopenice severe — concentrațiile de 12 micrograme/ml sînge pentru E 39 și 10 micrograme/ml sînge pentru Endoxan. Scăderea sub aceste limite duce la alterări structurale ale sistemului ADN-ARN-proteine, cu apariția de mutații celulare.

Revenirea la normal a concentrației plasmatice a NAD după întreruperea tratamentului precede normalizarea numărului de leucocite.

Cercetările efectuate asupra concentrației NAD în tumori, măduva osoară și alte țesuturi în timpul terapiei cu citostatice au arătat o sensibilitate mai mare a celulelor neoplazice, în comparație cu cele normale, în ce privește răspunsul la medicația citostatică.

De asemenea, s-a demonstrat că ciclofosfamida exercită un efect inhibant asupra unor enzime ale glicolizei anaerobe, gliceraldehid-dehidrogenazei, ca și asupra hexokinazei celulelor sanguine.

Blocînd deci glicoliza, citostaticele reduc pînă la suprimare furnizarea de energie necesară activității complexe celulare.

Plecînd de la ideea că modalitatea energetică primordială a țesutului sănătos cît, mai ales, a țesutului tumoral este glicoliza anaerobă, cercetările s-au orientat spre glicoliza anaerobă, folosind-o drept crite-

Scanned with OKEN Scanner

riu pentru determinarea citostaticului de electie. Un citostatic va fi cu atît mai activ cu cît va inhiba mai mult glicoliza anaerobă.

Aşadar, substanţele citostatice şi în special agenţii alkilanţi produc o interferenţă a activităţii enzimatice care concură la sinteza celulară de ADN.

Raritatea manifestărilor clinice care apar ca urmare a modificărilor enzimatice produse de medicaţia citostatică în cursul tratamentului imunosupresiv se explică prin afectarea redusă a sistemelor enzimatice ale celulelor normale în comparaţie cu cele tumorale în cursul tratamentului anticanceros.

Acţiunea mutagenă a medicaţiei citostatice a fost constatată mai ales experimental pe animal, în cazul folosirii dozelor mari de substanţe din această clasă. În cursul tratamentelor cu citostatice a diferitelor hemopatii maligne sau neoplazii, riscul inducţiei anomaliilor mitotice este mic; foarte probabil că aici intervine scadenţa scurtă a acestor entităţi nosologice, care nu beneficiază, în condiţiile terapeutice actuale, de o supravieţuire care să permită concluzii definitive. Acest risc este şi mai mic în condiţiile administrării medicaţiei citostatice în scop imunosupresiv, atît din cauza duratei scurte a tratamentului, cît şi a dozelor mici folosite în comparaţie cu cele citostatice.

Totuşi, această eventualitate trebuie avută întotdeauna în vedere în cazurile în care se recomandă acest tip de medicaţie, mai ales în stabilirea dozelor (zilnice şi mai ales totale) şi a duratei tratamentului.

Mecanismul intim biochimic al acţiunii cancerigene a substanţelor citostatice este legat de intervenţia acestora în metabolismul acizilor nucleici celulari.

O parte din bazele purinice obţinute din hidroliza nucleotidului sau a macromoleculei de acizi nucleici se regrupează în perechi de baze care vor forma noi acizi nucleici, însă cu o structură internă modificată. Se produc astfel o serie de perturbări biochimice şi funcţionale ale interrelaţiei ADN-ARN-proteine, cu apariţia de proteine noi, modificate structural.

Expresia morfofuncţională a acestor perturbări ale codului genetic este apariţia unor structuri celulare diferite morfologic şi funcţional faţă de celula de origine. Se realizează astfel o modificare a codului genetic, cu consecinţele sale — mutaţiile celulare.

În general, această cale biochimică apare în cazul administrării repetate şi timp îndelungat cînd, atît experimental la animale, cît şi în patologia umană, pot apărea degenerări maligne ale diferitelor organe.

Acţiunea teratogenă trebuie avută în vedere întotdeauna cînd se recomandă medicaţia citostatică. Chiar dacă riscul inducerii anomaliilor fetale este mic practic, faptul că fătul se află într-o stare caracterizată printr-o intensă activitate de multiplicare celulară impune mult discernămînt în administrarea acestei medicaţii la femeile gravide. De remarcat că aţiunea teratogenă este cu atît mai intensă şi incidenţa malformaţiilor fetale cu atît mai mare, cu cît embrionii sînt mai tineri

Scanned with OKEN Scanner

și sarcina este mai mică. De asemenea, trebuie menționat și faptul că influența acestei medicații asupra mamei (respectiv a țesutului placentar și decidual) este mult mai mică decît asupra embrionului (embriogeneza fiind intens afectată de substanțele citostatice).

În ceea ce privește mecanismul de producere a malformațiilor fetale la copiii a căror mame au primit în timpul sarcinii (în special în primele 2 luni) substanțe citostatice, acesta este comun cu cel al acțiunii mutagene. Trecerea cu ușurință a acestor substanțe în sîngele fetal poate produce perturbări grave ale metabolismului acizilor nucleici, care va avea ca urmare apariția diferitelor malformații.

Asupra potențialului teratogen al substanțelor citostatice părerile sînt împărțite. Unii autori consideră că antimetabolicele sînt cele mai periculoase (în special antagoniștii acidului folic), iar alții acordă acest atribut substanțelor alkilante (pe care le pun pe același plan cu radiațiile).

Date fiind aceste considerente, se va evita administrarea substanțelor imunosupresive în timpul sarcinii, iar atunci cînd ea este imperios necesară, se va avea în vedere posibilitatea apariției la făt a malformațiilor congenitale.

Tulburări ale funcțiilor glandelor sexuale sînt întîlnite relativ frecvent în cursul tratamentelor de lungă durată și cu doze mari de citostatice; ele sînt rare în cazul administrării acestor substanțe în scop imunosupresiv, deoarece dozele folosite sînt mici și mai frecvente în tratamentul neoplasmelor și al hemopatiilor maligne, cînd se folosesc doze mult mai mari. Tulburările funcționale ale gonadelor se întîlnesc atît la bărbat, cît și la femeie.

Gonadele avînd o mare capacitate funcțională, mai ales în perioada vieții sexuale, sînt interesate în grade diferite aproape în toate cazurile în care se administrează substanțe citostatice.

La bărbat se constată scăderea capacității spermatozoizilor de fecundare a ovulului, reducerea numărului de spermatozoizi, care poate merge pînă la azoospermie. La examenul histopatologic al testiculului bolnavilor tratați cu substanțe citostatice se observă alterări importante ale celulelor seminale, care interesează atît procesul de creștere și maturare a spermatogoniilor, cît și procesul de spermatogeneză propriu-zis (transformarea spermatidelor în spermatozoizi).

La femeie pot apărea diferite tulburări ale ciclului menstrual, mergînd la hipo- pînă la amenoree. După o serie de tratamente, bolnavele au întîrzieri ale ciclului menstrual, iar în lunile următoare pot fi omise chiar consecutiv cîteva cicluri menstruale.

Aceste tulburări funcționale se datoresc inhibării procesului de maturație a foliculilor ovarieni. Faptul că la cîteva luni de la suprimarea tratamentului ciclul menstrual se normalizează, demonstrează că nu se produce lezarea definitivă a ovarului.

De asemenea, la bărbat după întreruperea tratamentului, funcția exocrină a testiculului se normalizează în cîteva luni.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările cutanate pot apărea uneori în cursul tratamentului cu substanţe citostatice. Ele se caracterizează prin *erupţii maculo-papuloase,* care apar la interval variabil de la începerea administrării substanţei. Întrucît nu se manifestă la administrările ulterioare, aceste erupţii nu par să aibă un mecanism alergic. Deoarece erupţia este de mică importanţă şi dispare spontan în cîteva zile, nu necesită măsuri terapeutice speciale.

S-a constatat, de asemenea, *apariţia herpesului* cu frecvenţă mult mai mare decît în afara tratamentului cu citostatice. Este foarte probabil vorba de infecţii herpetice latente, care, în condiţiile tratamentului citostatic sau a roentgenterapiei se exacerbează, putînd duce la manifestarea aparentă a virozei respective.

Căderea părului este întîlnită mai frecvent în ultimul timp în cursul tratamentului cu substanţe citostatice, probabil în legătură cu numărul din ce în ce mai mare de astfel de tratamente şi cu creşterea dozelor. După 2—3 săptămîni de la începerea administrării substanţelor citostatice părul de pe cap se răreşte progresiv, ajungîndu-se, în decurs de cîteva săptămîni, la alopecie ; alteori, dimpotrivă, poate cădea rapid, în cîteva zile. Aceasta se datoreşte inhibării procesului de multiplicare a celulelor generatoare situate în vîrful şi pe marginile papilei ; ca urmare, nu se mai produce regenerarea filamentului pilos şi a tecii epiteliale interne. Astfel, părul capului, care are durata de existenţă de 3—5 ani, cade în scurt timp, după care, în 2—3 luni începe să se regenereze treptat, pe baza mugurilor care cresc din teaca epitelială externă.

Căderea părului se datoreşte acţiunii toxice exercitate de substanţele citostatice asupra celulelor generatoare situate în imediata vecinătate a papilei, celule cu mare capacitate de regenerare. Această acţiune se exercită de altfel asupra ţesuturilor caracterizate printr-o intensă activitatea proliferativă (măduva hematoformatoare, mucoasa digestivă, glandele sexuale, ţesutul limfatic etc.).

Alopecia parţială sau totală este întîlnită mai ales după administrarea de ciclofosfamidă şi după substanţele antimetabolice, putînd fi însă produsă de oricare dintre substanţele citostatice. În general, ea regresează complet în 2—4 luni.

Întîrzierea cicatrizării plăgilor se poate întîlni deseori în cursul tratamentului citostatic. Dacă acest efect secundar nedorit constituie de regulă un inconvenient, în cazurile în care bolnavul respectiv a fost supus unei intervenţii chirurgicale el devine important, întîrziind cicatrizarea suturilor plăgii operatorii.

Manifestări infecţioase pot apărea în timpul tratamentelor de lungă durată cu substanţe citostatice în scop imunosupresiv sau antineoplazic. Ele pot fi produse de germeni banali, putînd fi localizate (dentare, pulmonare, urinare) sau generalizate (septicemii) ; de asemenea, pot fi produse de bacili Koch (redeşteptarea unor vechi focare bacilare) sau de virusuri (pneumopatii).

Producerea acestor infecţii se datoreşte scăderii capacităţii imunitare a organismului sub influenţa acestei medicaţii.

Scanned with OKEN Scanner

În vederea evitării accidentelor infecţioase, este necesară supravegherea atentă a bolnavilor care urmează tratament imunosupresiv sau antineoplazic şi, în funcţie de caz, asigurarea unei protecţii cu antibiotice. O dată declanşată infecţia, se va căuta, pe cît posibil, să se izoleze germenul cauzal şi să se administreze antibioticul la care acesta este sensibil. Evoluţia curbei termice constituie un bun indiciu în aprecierea eficacităţii, posologiei şi duratei tratamentului antiinfecţios.

Litiaza renală este un accident întîlnit relativ frecvent în cursul tratamentului cu busulfan ; la celelalte substanţe citostatice acest efect secundar nedorit este întîlnit numai în mod excepţional. El se datoreşte distrugerii masive a celulelor seriei albe, cu eliberarea unor mari cantităţi de acid uric, care poate precipita în urină. Bolnavii pot avea dureri vagi lombare sau chiar colici renale, urmate de cristalurie microscopică sau de eliminare de calciu.

Pentru evitarea precipitării urinare a acidului uric şi a sărurilor sale, se va alcaliniza urina cu bicarbonat de sodiu sau citrat de sodiu în doze moderate, care administrate la interval de 4—6 ore pot menţine un grad de alcalinizare a urinii, impropriu depunerii acidului uric şi a uraţilor. Se va avea în vedere, de asemenea, faptul că sărurile de magneziu contribuie la menţinerea cristaloizilor urinari în soluţie, evitînd precipitarea şi cristalizarea lor.

VALOAREA PRACTICĂ A MEDICAŢIEI IMUNOSUPRESIVE

Acţiunea imunosupresivă a medicaţiei citostatice este astăzi suficient de bine cunoscută, sub raport biologic şi morfologic, atît din studiile experimentale, pe animale, cît şi din numeroasele studii clinice, efectuate în special în ultimii 10 ani.

Dacă asupra efectului imunosupresiv al citostaticelor există un punct de vedere unanim acceptat, în ce priveşte valoarea terapeutică a diferitelor substanţe citostatice punctele de vedere ale cercetătorilor diferă foarte mult. Astfel, o serie de autori consideră agenţii alkilanţi drept cele mai active substanţe imunosupresive, dintre care ciclofosfamida cu acţiunea cea mai puternică, pe cînd alţii consideră antimetabolicele ca fiind superioare agenţilor alkilanţi. Probabil că aceştia din urmă iau în considerare şi efectele secundare nedorite ale medicaţiei imunosupresive, care sînt mult mai reduse pentru antimetabolice decît pentru alkilanţi.

În urma exeperienţei clinice destul de bogate, acumulate în special în ultimii ani, se consideră că cea mai bună substanţă imunosupresivă trebuie să îndeplinească două condiţii şi anume : a) să aibă efect maxim asupra elementelor plasmocitare şi b) să fie lipsită de efecte toxice.

Din acest punct de vedere nu s-a reuşit să se găsească substanţa imunosupresivă ideală ; nici una dintre substanţele medicamentoase folosite pînă în prezent în acest scop nu s-a dovedit a întruni cele 2 condiţii.

Scanned with OKEN Scanner

Probabil că, odată cu intrarea în actualitate a medicației imunosupresive, să se găsească substanța ideală sau cît mai apropiată de ea, cercetările în acest domeniu fiind din ce în ce mai asidue.

Cercetările experimentale și clinice, tot mai numeroase, privind acțiunea imunosupresivă a diferitelor substanțe, au o dublă importanță:

— *teoretică* — în ceea ce privește confirmarea și fundamentarea substratului celular al proceselor autoimune, permițînd noi ipoteze de interpretare și de cercetare în vederea elucidării unor aspecte de biologie generală a răspunsului imun, și

— *practică* — prin obținerea unor rezultate favorabile în cazurile rebele la alte medicații.

În medicina internă, medicația imunosupresivă își găsește justificarea în acele entități nosologice care, etiopatogenic, *reprezintă manifestări imunopatologice*. Aceasta sînt reprezentate fie de manifestări imunopatologice de tip imediat sau întîrziat (astmul bronșic, hepatite cronice, nefrite cronice, poliartrita cronică evolutivă etc.), fie de un mecanism imun deranjat (boli autoimune). În toate aceste situații, în măsura în care citostaticul influențează proliferarea reactivă imună normală sau patologică, poate avea efect favorabil asupra evoluției lor clinice, cel puțin pentru anumite perioade, încît tratamentul imunosupresiv cu citostatice își găsește justificarea.

Medicația citostatică *în colagenoze* constituie un tratament de excepție, și anume în formele maligne ale bolii, atunci cînd concentrația plasmatică a γ-globulinelor este mult crescută, cînd tulburările imunologice sînt marcate, sau în cazurile în care terapeutica convențională s-a dovedit ineficace sau nocivă („se pot obține rezultate nesperate în cazuri disperate").

Efectele limitate ale tratamentului imunosupresiv în diferite situații patologice (ineficacitate, rezultate inegale) — subiect de controversă privind valoarea medicației imunosupresive — nu trebuie să determine renunțarea la folosirea lor în practică. Variabilitatea răspunsului, ca și lipsa de răspuns la acest tip de medicație constituie dovezi ale faptului că faza optimă de acțiune a substanțelor citostatice a fost depășită, administrarea lor într-o fază tardivă a procesului imunopatologic fiind lipsită de rezultate șocante. Or, rezultatele cercetărilor clinice și experimentale vin să confirme faptul că eficacitatea tratamentului imunosupresiv este legată de precocitatea administrării sale.

Practica *grefelor terapeutice* a modificat ierarhizarea valorii metodelor și mijloacelor imunosupresive clasice. Roentgenterapia anterioară grefei, efectuată atît asupra receptorului, cît și asupra grefei, ca și înlăturarea organului cu importanță decisivă în răspunsul imunologic — splenectomia — au trecut pe plan secundar, rezolvarea practică a homoplastiilor necesitînd, în primul rînd, rezolvarea compatibilității dintre donator și primitor, concomitent cu medicația imunosupresivă. Experiența în acest domeniu este în curs de acumulare, drogurile imunosupresive mai frecvent folosite fiind antimetabolicele (Purinethol, Imuran)

Scanned with OKEN Scanner

și cortizonul. Se pare însă că o terapie cu homografă, ca practică modernă terapeutică în unele afecțiuni cronice (renale, hepatice etc.) nu se poate dispensa de mijloacele de supresiune imunologică a mecanismelor imune dintre gazdă și grefă.

Sub acest aspect, substanțele imunosupresive reprezintă o medicație de mare actualitate. Pe măsură ce problemele de histocompatibilitate vor fi soluționate din punct de vedere teoretic și practic, și această medicație imunosupresivă va fi reconsiderată; în prezent însă și, probabil, și în viitor, ea va rămîne de o necesitate majoră, adjuvant necesar în cursul oricărui transplant de organ.

Scanned with OKEN Scanner

ACCIDENTE ALE MEDICAȚIEI ANTIHISTAMINICE

Dacă pentru majoritatea substanțelor utilizate în terapeutică, noțiunea de accident terapeutic se suprapune cu cea de efect secundar nedorit, în cazul antihistaminicelor, efectele secundare nedorite pot constitui acțiuni principale, pentru care sînt chiar indicate în terapeutică. Astfel, acțiunea deprimantă asupra sistemului nervos central pe care o exercită unele antihistaminice — acțiunea hipnotică — a lărgit mult indicațiile acestora, utilizarea în scopul inducerii somnului fiind chiar superioară celei antihistaminice.

Acțiunea deprimantă centrală pe care o exercită antihistaminicele constituie un efect secundar nedorit, în cazul administrării acestora la bolnavii cu manifestări alergice, care își desfășoară activitatea profesională în timpul zilei. Este cu atît mai marcat acest efect, cu cît, în timpul nopții, manifestările clinice ale procesului alergic respectiv sînt mai puțin intense și percepute mai slab de către bolnav decît în timpul zilei. În plus, administrarea antihistaminicelor seara la culcare va crea condiții pentru ca acțiunea sedativ-hipnotică a acestora să se manifeste și în timpul dimineții, durata acțiunii fiind în legătură cu timpul de eliminare din organism, care este de circa 24 de ore.

Dintre efectele secundare nedorite mai frecvent întîlnite în timpul tratamentului cu antihistaminice sînt semnalate :

Iritațiile digestive : *grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree,* produse prin acțiunea directă asupra mucoasei digestive.

Tulburările urogenitale : *polachiurie și disurie* instalate probabil prin acțiunea iritantă a produșilor de metabolism ai antihistaminicelor și prin congestia prostatică pe care o produc unele dintre ele. În plus, acțiunea parasimpaticolitică pe care o au unele antihistaminice poate produce hipotonia musculaturii vezicale, care se află sub control parasimpatic. Prin același mecanism pot apărea *uscăciunea gurii* și *tulburări de vedere* prin deficit de acomodare.

Tulburări neuropsihice care, paradoxal, traduc hiperexcibilitatea sistemului nervos central : *agitația psihomotorie, tremor, parestezii, manifestări psihotice și halucinatorii, convulsii.* Acestea apar mai ales în urma administrării dozelor mari și timp îndelungat, fiind întîlnite mai frecvent la bătrîni și la hepatici. În aceste cazuri este vorba probabil de

scăderea capacității hepatice de a metaboliza antihistaminicele, ficatul avînd rolul major în inactivarea acestor substanțe.

S-au descris cazuri rare în care antihistaminicele au declanșat *reacții alergice*, cu manifestări în special *tegumentare* și numai excepțional hematologice : *leucopenie, agranulocitoză.*

Întrucît pentru două antihistaminice s-au descris *efecte teratogene* (meclizina = Postafen și buclizina = Longifen), acestea au fost scoase din utilizarea terapeutică, cu toate că erau net superioare tuturor celorlalte antihistaminice, prin durata îndelungată a acțiunii : de la cîteva zile pînă la o săptămînă.

În utilizarea terapeutică a antihistaminicelor trebuie să se țină seama de faptul că acestea au o perioadă de latență care corespunde cu durata metabolizării histaminei care se găsește fixată pe receptori. Întrucît antihistaminicele acționează prin mecanism competitiv cu histamina, blocînd aceiași receptori, este nevoie de un timp pentru ca histamina, care se găsește în cantități normale sau crescute, să fie metabolizată.

De aceea nu trebuie așteptate rezultate imediate după administrarea antihistaminicelor chiar pe cale parenterală ; rezultatele sînt cu mult mai bune, cînd ele se administrează profilactic. În acest din urmă caz, eliberarea de histamină, chiar în cantități mari, nu mai produce aceleași efecte, blocarea receptorilor de către antihistaminice fiind mult mai durabilă decît prin histamină.

Scanned with OKEN Scanner

INDEX

A

Acenocumarol 276
Acetazolamida *201*, 209
Acid adenozifosforic (derivaţi) 177
— clorhidric 235
— colic 236
— dezoxicolic 236
— glicocolic 236
— nicotinic (derivaţi) 179
— paraaminosalicilic *99*, 292
— taurocolic 236
ACTH 221
Actinomicine 297
Agenţi alkilanţi 294
Agozol 170
Ajmalina 157
Albastru de toluidină 271
Albiotic 68
Albomicina 67
Aldactona 191
Alderlin 153
Aldomet 123
Altafur 84
Aluminiu (săruri insolubile de) 232
Amfotericina B 85
Aminosidina 48, *60*
Aminox 99
Anestezice locale 283
Antiacide 225
Atiaritmice 144
Antibiotice 12
Anticoagulante 268
Antihistaminice 313
Antimetabolice 295
Antimicotice 77
Apresol 116
Atropina 236
Aureociclina 27
Avlocardil 153

B

Bacitracina 14, 46, 50, *51*
Bantin 244
Bicarbonat de sodiu 76, *225*
Bishidroxicumarina 273
Bismut (săruri insolubile de) 231
— subcarbonic 231
— subgalic 231
— subnitric 231
β-blocante 153
Buclizina 315
Buscopan 243
Butedrin 176
Butilscopolamina 243
Butilsimpatol 153, *176*

C

Calciu (săruri insolubile de) 230
Calomel 255
Carbonat de calciu 230
Candidoze postantibioterapie 14, *29*, 34
Carbomicina 42
Carena 160
Catomicina 60
Cefaloglicina 57
Cefaloridina 57
Cefalosporine 57
Cefalotina 57
Ceporin 57
Chinidina 149
Ciclofosfamida 302
Cicloserina 109
Ciocolax 251
Citrat de magneziu 249
— de sodiu 269
Clafen 302
Clauden 262
Cloramfenicol 15, *36*

Scanned with OKEN Scanner

Pronestil 144
Pronetalol 153
Propantelina 244
Propranolol 153
Protocid 77
Protoveratrine 126
Purgative 248
— antrachinonice 258
— osmotice 248

R

Rauwolfia (alcaloizi din) 112
Refobacin 55
Reglan 142
Reptilaze 263
Reverin 27
Rezistomicina 45
Rifamicina B 43
— M 43
— SV 43
Rifamida 43
Rifampicina 43
Rifocin 43
Rimifon 88
Ristocetina 15, *62*
Rondomicina 27
Ronicol 180
Rovamicina 42

S

Saframicina 67
Sangostop 263
Săruri biliare 236
Scobutil 243
Segontin 170
Sparteina 158
Spasmocromona 168
Spiramicina 42
Spironolactona 191
Spontin 62
Stafilomicina 59
Stamicina 34, *80*
Strepan 27
Strepancil 27
Streptomicina 14, *22*, 48
Streptonivecina 60
Streptopan 27
Substanțe amare 237
Sulf 254
Sulfacetamida 77
Sulfadiazine 70, 77
Sulfadimerazina 77
Sulfaetiltiadiazol 77
Sulfamerazina 73, 77
Sulfametiltiazol 69
Sulfamide *68*, 292
Sulfanilamida 77
Sulfatul feros 278
Sulfatul de magneziu 249
— — protamină 217
— — sodiu 249
Sulfatiazol 70, 77
Sulfametiuree 76
Sulfizopropoxibenzol 76
Supercilina 27
Superprednol 208
Supronal 77

T

Tartrat de sodiu și potasiu 249
Telină (derivați de) 244
TEPA 302
Terapia marțială 277
Teriam 200
TioTEPA 302
Tinctura de China 234
— — coca 234
— — cola 234
— — coji de portocală 234
— — gențiană 234
— — nucă vomică 234
Triamcinolon 208
Triamteren 200
Trombina 266
Trombolit 276
Trombostop 276

U

Urotropina 76
Ufrix 212
Ulei de parafină 257
Ulei de ricin 253

V

Vancocina 65
Vancomicina 65
Vasculat 176
Venostat 263
Veratrum (alcaloizi din) 126
Vibramicina 27
Viocina 104
Vinactan 104
Viomicina 14, 46, *104*
Vitamina K 264

X

Xantice (diuretice) 197
Xilina 291
Xilocaina 291

W

Warfain sodic 276

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: Dr. **VIRGINIA FRĂȚILĂ**
Tehnoredactor: **GHIȚĂ VASILE**

Bun de tipar: 3.X.1969. Hîrtie: Scris I A/56
Format: 16/70 X 100. Coli tipar: 20

Tiparul executat sub comanda nr. 511 la Întreprinderea Poligrafică „Tiparul", str. Fabrica de chibrituri nr. 9—11, București
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner